

ANNEE : 1971

N° _____

THÈSE
pour le
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)
par

Monsieur BECAM Alain Yves

né le 13 Juillet 1944 à Saint Pierre Quiberon (MORBIHAN)

Présentée et soutenue publiquement le _____ 19____

**ÉTUDE DE LA POSOLOGIE DE LA BLÉOMYCINE EN
FONCTION DE SON MÉTABOLISME CHEZ L'HOMME
A PROPOS DE 36 OBSERVATIONS**

Président : Monsieur Pierre DENOIX, Professeur

ANNEE : 1971

N° _____

THÈSE
pour le
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)
par

Monsieur BECAM Alain Yves

né le 13 Juillet 1944 à Saint Pierre Quiberon (MORBIHAN)

Présentée et soutenue publiquement le _____ 19__

ÉTUDE DE LA POSOLOGIE DE LA BLÉOMYCINE EN
FONCTION DE SON MÉTABOLISME CHEZ L'HOMME
A PROPOS DE 36 OBSERVATIONS

Président : Monsieur Pierre DENOIX, Professeur

THÈSE

PAR

DOCTEUR EN MÉDECINE

Spécialité de

1902

M. DE LA FÉLÉOMYNE

DE LA FÉLÉOMYNE

10

ÉTUDE DE LA FÉLÉOMYNE



ÉTUDE DE LA FÉLÉOMYNE
FONCTION DE SON MÉTABOLISME CHEZ L'HOMME
A PROPOS DE 36 OBSERVATIONS

Présentée par M. DE LA FÉLÉOMYNE

UNIVERSITE DE PARIS VI

Professeurs titulaires :

MM. ANDRE R.	Hématologie
BRISAUD H.	Pédiatrie
BROCARD R.	Médecine
BUGNARD L.	Biophysique
CAROLI J.	Médecine
CERBONNET G.	Chirurgie
CHERIGIE Ed.	Radiologie
CHIGOT P.L.	Chirurgie-Infantile
CONTE M.	Médecine
DAGUET L.	Bactériologie
DEBRAY J.	Médecine
FLABEAU F.	Chirurgie
GERBEAUX J.	Thérapeutique
GOSSET J.	Chirurgie
HUGELIN A.	Physiologie
LAPLANE R.	Pédiatrie
LELORIER G.	Obstétrique
LOEPER J.	Médecine expérimentale - Immunologie
LOYGUE J.	Chirurgie
MAROIS M.	Histologie
MERGER R.	Obstétrique
MILHAUD G.	Biophysique

● ○ ● / ● ○ ○ ○

Professeurs sans chaire

-:-:-:-:-

MM.	CHALUT J.	Radiologie
Mme	CHAPUT A.	Stomatologie
	GIRARD F.	Physiologie
	GOLVAN Y.J.	Parasitologie
	LESTRADET H.	Pédiatrie
	PICARD J.	Biochimie
	ROUX Ch.	Embryologie

Maîtres de conférences

-:-:-:-:-

MM.	AKOUN G.	Médecine
	ARDAILLOU R.	Physiologie
	BAUX S.	Chirurgie
	BITKER M.	Urologie
	BOURY G.	Chirurgie
	BRICOUT F.	Bactério-Virologie
	CATINAT J.	Médecine
	CHEYMOL G.	Pharmacologie
	CHOUARD Cl.	O.R.L.
	CLOAREC M.	Médecine
	CONTAMIN F.	Médecine
	COSCAS G.	Ophtalmologie
	DAUTRY P.	Chirurgie
	DELIGNE P.	Anesthésiologie
	DOYON D.	Radiologie
	DRY J.	Médecine

Enseignants Associés

-:-:-:-:-

M.C.A. Associé - M. ELIAKIS Em. Médecine Légale

Enseignats Contractuels

-:-:-:-:-

M.C.A. M. KIRSCH Physiologie-Biochimique

A Monsieur le Professeur Pierre DENOIX.

Directeur de l'Institut Gustave Roussy.

Qui a bien voulu nous faire l'honneur
de présider cette thèse.

En témoignage de notre profonde reconnaissance.

Au Docteur Georges BRULE.

Chef de Service de Carcinologie Médicale à
l'Institut Gustave Roussy.

Qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse, et nous a aidé de ses conseils.

Avec toute notre reconnaissance.

Au Docteur Françoise MAY-LEVIN.

Médecin Assistant à l'Institut Gustave Roussy.

Qu'elle trouve ici l'expression de notre
reconnaissance pour l'aide constante
qu'elle a bien voulu nous apporter.

A GEORGES et MARIE-LAURE.

A MES PARENTS.

Au personnel soignant de La Grange.

Qui nous a ^{per}mi de réaliser ce travail

A mes amis.

ETUDE DE LA POSOLOGIE DE LA BLEOMYCINE
EN FONCTION DE SON METABOLISME CHEZ
L'HOMME A PROPOS DE 36 OBSERVATIONS

-:-:-:-:-:-:-:-

P L A N

- LA BLEOMYCINE -

- Historique

- Propriétés physiques et chimiques

- Méthode de production
- Action pharmacodynamique
- Structure
- Toxicité expérimentale
- Métabolisme
- Mode d'action

- TECHNIQUE DES DOSAGES BIOLOGIQUES -

- Choix des malades

- Généralités

- Matériel

- Souche , ses avantages
- Ensemencement , culture
- Pouvoir inhibant du sérum

- Méthode

- Avec un disque
- Avec quatre disques

- Posologie journalière adoptée

- RESULTATS -

- Perfusion intra-veineuse écoulee en six heures :

- Type de courbe obtenu
- Tableau récapitulatif des résultats
- Conclusion de cette étude
- Une exception
- Excrétion urinaire de la Bléomycine

- Perfusion intra-veineuse écoulee en neuf heures :

- Type de courbe obtenu
- Tableau récapitulatif des résultats

- Quatre injections intra-veineuses de 7,5 mg par 24 heures :

- Type de courbe obtenu
- Tableau récapitulatif des résultats
- Conclusion de cette étude

- Deux injections intra-veineuses de 15 mg par 24 heures :

- Type de courbe obtenu
- Tableau récapitulatif des résultats
- Conclusion de cette étude

- Injection intra-musculaire de 30 mg par 24 heures :
 - Type de courbe obtenu
 - Tableau récapitulatif des résultats
 - Conclusion de cette méthode

- Elimination urinaire de la Bléomycine parès injection intra-veineuse.

- Etude comparative entre les différentes méthodes utilisées :
 - Entre les perfusions de 6 heures et de 9 heures
 - Entre les injections intra-veineuses de 7,5mg et 15 mg
 - Entre les injections intra-veineuses de 15 mg et les injections intra-musculaires de 30 mg
 - Entre les perfusions intra-veineuses de 6 heures et les injections intra-veineuses de 15 mg
 - Conclusion sur la posologie et le mode d'administration de la Bléomycine.

- P L A N -

- I - TUMEURS TESTICULAIRES (12 cas)
 - Résumés d'observations
 - Tableau récapitulatif des différents cas étudiés
 - Conclusions
- II - MELANOSARCOMES (3 cas)
 - Résumé d'observations
 - Conclusions
- III - TUMEURS DE LA SPHERE O.R.L. (6 cas)
 - Résumés d'observations
 - Conclusions
- IV - TUMEURS VESICALES (4 cas)
 - Résumés d'observations
 - Conclusions
- V - ADENOCARCINOMES DU SEIN (5 cas)
 - Résumés d'observations
 - Tableau récapitulatif des différents cas étudiés
 - Conclusions
- VI - TUMEURS DE L'OESOPHAGE (3cas)
 - Résumés d'observations
 - Conclusions
- VII - OSTEOSARCOMES (1 cas)
 - Résumés d'observations
 - Conclusions
- VIII - TABLEAU RECAPITULATIF DES R2SULTATS CLINIQUES
- IX - TOLERANCE
 - a) Immédiate
 - b) Retardée
 - c) Hématologique
 - d) Immunitaire

- HISTORIQUE -

Monsieur UMEZAWA et ses collaborateurs ont découvert en 1956, un nouvel antibiotique qu'ils appelèrent Phléomycine.

En 1960, on découvrit que la Phléomycine avait aussi, une activité inhibitrice vis-à-vis des tumeurs animales expérimentales comme le sarcome d'Ehrlich.

L'étude chimique expérimentale sur la Phléomycine s'arrêta rapidement lorsque l'on constata qu'elle produisait des lésions rénales irréversibles et mortelles sur le chien.

A partir d'un streptomyces verticillus , UMEZAWA découvrit une substance ayant les mêmes propriétés que la Phléomycine, mais qui était différente. Elle fut nommée BLEOMYCINE en 1962.

II - METHODE DE PRODUCTION -

La Bléomycine est obtenue à partir d'un streptomyces verticillus cultivé dans un milieu contenant du glucose, du carbone, de l'azote et des sels minéraux, par fermentation à l'abri de l'air et agitation.

Après cent vingt heures à température constante de 27 à 29 degrés on obtient une substance contenant un taux maximum de Bléomycine A2.

La purification de cette substance utilise la filtration, puis le passage sur résine échangeuse d'ions, une extraction par le méthanol, différents systèmes chromatographiques, séchages, éluations, filtrations, ce qui permet d'obtenir une poudre jaunâtre très pâle : LA BLEOMYCINE.

Cette poudre est facilement soluble dans l'eau et le méthanol, légèrement soluble dans l'éthanol, insoluble dans l'acétone et l'éther.

Son spectre d'absorption ultra-violet possède deux maximas entre : 244 - 248
et : 289 - 294

- Stabilité :

En poudre comme en solution saline la BLEOMYCINE est stable et son efficacité n'a diminué que de 15 % en deux ans et demi.

Cependant nous avons constaté qu'à pH élevé aux alentours de 9 elle perdait plus rapidement son activité.

III - ACTION PHARMACODYNAMIQUE -

- Action sur la respiration et la pression sanguine chez le chien après injection intra-veineuse :

- A raison de 2mg/kg on ne constate aucune action sur le rythme respiratoire et cardiaque, ni sur la pression sanguine.

- Avec 4mg/kg on note une diminution de la pression artérielle de 0 à 7 millimètres de mercure.

- Avec 8mg/kg une baisse de 5 à 10 millimètres de mercure, mais aucune action sur la respiration ni les autres organes.

- Action sur la circulation périphérique chez le chien après administration intra-artérielle :

- Pour une dose de 1mg/kg on note une très faible vasodilatation capillaire qui ne persiste que quelques minutes.

- Action inflammatoire chez le rat :

- L'injection de 100mg dans la plante de la patte en sous-cutané provoque un oedème qui est maximum à la quinzième minute, puis réaugmente à la quatre vingt dixième minute.

- Action sur la perméabilité des capillaires de la peau de cobaye :

Après injection sous-cutanée on constate à l'aide d'un colorant que la perméabilité est :

- remarquable pour 1mg/kg
- modérée pour 0,1 mg/kg
- très légère pour 0,01 mg/kg

- Action sur la perméabilité des capillaires des viscères de la souris :

Après injection intra-péritonéale de BLEOMYCINE on ne constate aucune différence significative entre les

animaux testés et les animaux témoins quant à la diffusion du colorant dans la cavité péritonéale.

- Action histamino-libératrice chez le rat :

Après injection intra-musculaire de 5 mg/kg, on apprécie la quantité d'histamine libérée en sacrifiant l'animal cinq heures plus tard.

On constate, que la peau aurait une teneur en histamine plutôt augmentée, mais que les poumons auraient plutôt une teneur diminuée.

Ces résultats ne sont cependant pas significatifs par rapport au lot d'animaux témoins.

- Action sur la motricité intestinale :

Aucune action cholinergique ou spasmolytique de type papavérinique.

Activité histaminique négligeable sur la contraction de l'intestin du cobaye.

- S T R U C T U R E S -

=====

La BLEOMYCINE est faite de treize composés actifs qui ont été divisés en deux groupes "A" et "B" suivant leur vitesse de migration après chromatographie sur papier.

Le groupe "A" est fractionné en six sous-groupes.

Le groupe "B" est fractionné en cinq sous-groupes.

COMPOSE	AI	A2	A'2	A5	BI	B2	B4
Pourcentages	12,2	53	6,6	1,7	4,4	19,9	2,2

La partie A2 est la plus importante quantitativement (53%) et qualitativement ; c'est pourquoi elle est la plus étudiée.

Son poids moléculaire est de 1 400.

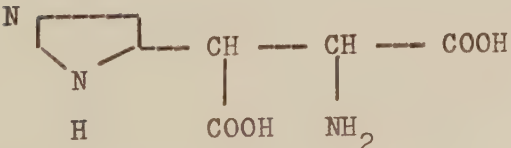
Elle se compose de carbone, d'hydrogène, d'azote, d'oxygène et de soufre.

C'est un polypeptide basique. Six acides aminés entre dans sa structure dont quatre jusqu'alors inconnus.

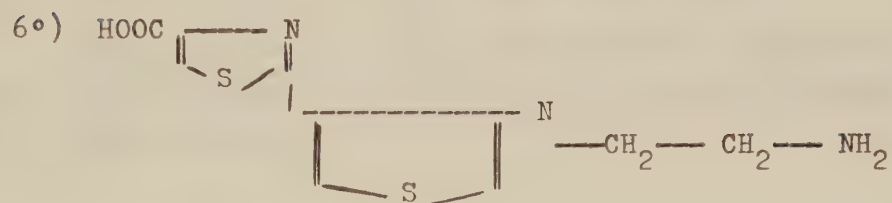
1°) L Thréonine

2°) $C_9 H_{12} N_4 O_4$

3°) $CH_3 - \underset{\underset{NH_2}{|}}{CH} - \underset{\underset{OH}{|}}{CH} - \underset{\underset{CH_3}{|}}{CH} - COOH$

4°) 

5°) L - β - Amino-alanine



Et deux sucres

- L Gulose

- 3 - O - Carbamoyl - D - Mannose.

A - AIGUE.

Chez la souris et le rat en cas d'injection intra-veineuse massive les animaux présentent un spame clonique immédiatement après l'injection et meurent par arrêt cardiaque en quelques minutes.

Par voie intra-péritonéale ou sous-cutanée les symptômes sont les mêmes et la mort survient en trois à cinq jours.

Chez les chiens trois semaines après l'injection le poids corporel a diminué mais aucun symptôme n'est particulièrement à noter et tout rentre dans l'ordre.

B - SUBAIGUE et CHRONIQUE.

A la dose de 24 mg/Kg/jour tous les animaux meurent en dix jours. A raison de 8 mg/Kg/jour aucun animal ne meurt.

L'anatomie pathologie a montré que les lésions causées étaient surtout pulmonaires avec :

- hypertrophie des septa-alvéolaires
- légère desquamation des cellules de l'épithélium alvéolaire
- légère exsudation des cellules bordant la plèvre.

Hépatiques et péri-hépatiques :

- infiltration des cellules de la capsule hépatique de Glisson
- adhésion du foie aux autres organes
- hyperhémie de l'intestin

enfin la peau :

- atrophie de l'épithélium pavimenteux
- exfoliation de l'épiderme
- prolifération des fibres conjonctives autour des annexes et des glandes.

- METABOLISME DANS L'ORGANISME -

=====

ABSORPTION et EXCRETION DE LA BLEOMYCINE EN EXPERIMENTATION ANIMALE:

Administrée par voie intra-veineuse, intra-péritonéale, sous-cutanée ou intra-musculaire son absorption est bonne.

Les dosages biologiques réalisés ont montré que le taux sanguin circulant était très élevé et supérieur à ceux de la Mitomycine ou du 5 Fluoro-uracile.

La distribution dans les tissus s'effectue une heure après une injection sous-cutanée dans l'ordre suivant :

- vessie
- rein, péritoine
- peau, poumons, système lymphatique
- yeux, et intestin grêle
- foie, estomac, coeur, langue

Peu métabolisée physiologiquement la BLEOMYCINE est excrétée dans l'urine avec un taux élevé d'activité.

Après une dose unique injectée, on retrouve de la BLEOMYCINE dans les urines pendant soixante douze heures ; raison pour laquelle certains auteurs ont choisi ce rythme d'injection afin d'éviter toute accumulation.

Ce faible métabolisme de la BLEOMYCINE permet de pouvoir la doser biologiquement dans le sang et les urines.

MODE D'ACTION

La Bléomycine inhibe l'incorporation de la Thymidine dans le DNA des cellules Héla et de l'Escherichia Coli.

Elle n'inhibe pas l'incorporation de l'Uridine dans le DNA.

Elle inhibe aussi l'action du DNA polymérase des cellules du sarcome d'Ehrlich et de l'Escherichia Coli.

Il en résulte que la Bléomycine inhibe la division cellulaire des cellules Héla et Escherichia Coli à de faibles concentrations, et inhibe la synthèse du DNA à de plus fortes concentrations.

- PREMIERE PARTIE -

DOSAGES BIOLOGIQUES

- DOSAGE BIOLOGIQUE DE LA BLEOMYCINE (Généralités) -

Le but de notre travail est de déterminer la posologie et le mode d'administration de la Bléomycine, afin d'utiliser la quantité la plus faible possible de ce produit, pour obtenir un résultat clinique satisfaisant.

Pour cela, il nous fallait une méthode simple qui puisse être réalisée rapidement dans le cadre d'un établissement de soins.

Les différentes méthodes par photométrie,chromato-graphie, étaient beaucoup trop longues et beaucoup trop complexes pour les résultats que nous cherchions à obtenir. En effet, nous n'avons pas besoin d'un taux sanguin circulant de Bléomycine parfaitement exact, mais simplement un taux approximatif.

Nous avons repris la technique employée par FUJITA en la modifiant en fonction de nos besoins.

- CHOIX DES MALADES -

Il s'agit de malades porteurs de tumeurs malignes traités à l'Institut Gustave-Roussy , La Grange (Docteur BRULE).

De très nombreux types de tumeurs solides ont été explorés :

- 5 adénocarcinomes du sein
- 12 dysembryomes testiculaires
- 4 épithéliomas de la vessie
- 3 épithéliomas de l'oesophage
- 3 mélanosarcomes
- 1 ostéosarcome
- 6 épithéliomas de la sphère O.R.L.
- 1 maladie de Bowen
- 1 malade atteint de métastases pulmonaires dont nous ignorons le point de départ.

Les âges s'échelonnent de 18 à 70 ans.

Ils ont reçu une chimiothérapie par Bléomycine exclusivement lorsque les dosages ont été faits.

Enfin, ils sont **sevrés** de toute antibiothérapie depuis au moins quatre jours, ainsi que de toute corticothérapie.

MATERIEL ET METHODE

I - LA SOUCHE :

On utilise le Bacillus Subtilis 5262 (Institut Pasteur...) sous forme de spores que l'on obtient par piquage dans ~~de~~ la gelose ordinaire et laissé sept jours dans l'incubateur à 37°

Par la suite, les spores sont diluées dans de l'eau distillée, et cette suspension est mise au bain marie à 60° pendant 45 minutes afin de détruire les bacilles.

Les spores résistant à une température voisine de 100° sont conservées intactes.

Après plusieurs lavages et centrifugations successifs, on obtient une suspension des spores qui est stable en principe pendant plusieurs mois, gardant vis-à-vis de la Bléomycine une sensibilité inchangée.

LES AVANTAGES DU BACILLUS SUBTILIS 52 62

- Il est sensible à la Bléomycine,
- Il est facilement cultivable,
- Il est stable, peu sujet à des variations de sensibilité vis-à-vis de la Bléomycine. ;
- Il résiste, sous sa forme de spores, à des températures voisinant cent degrés, ce qui permet de le mélanger facilement à de la gélose très chaude (supérieure à soixante degrés).
- Enfin, la possibilité d'infecter le laboratoire et les personnes qui y travaillent est très faible, sinon inexistante, puisque ce germe n'est pas pathogène.

II - ENSEMENCEMENT - CULTURE :

Il s'agit d'une culture sur gélose en boîte de Pétri.

Dans chaque boîte de Pétri de 9 cm de diamètre sont coulés 5 ml de gelose contenant du milieu Mueller Hinton dans les proportions de 47 % (Institut Mérieux).

Pour obtenir le meilleur étalement possible, l'ensemencement est fait avec une suspension de spores dans la gelose chaude, conservée dans des tubes à hémolyse placés au bain marie à 60°.

Dans chaque tube de 5 ml on ajoute 0,1 ml de la suspension de spores.

Afin que la quantité de spores soit comparable d'une expérimentation à l'autre, on détermine la quantité des micro-organismes par turbidimétrie au photomètre de Vernes Bric et Constant (Prolabo).

Elle représente 50 graduations, soit 200 Millions de spores.

III - POUVOIR INHIBANT DU SERUM :

1) Le sang :

Le sang est prélevé par ponction veineuse et recueilli dans des tubes de verre stériles, sans anticoagulant.

Après coagulation et rétraction du caillot qui se fait à température ordinaire en 2 heures, le sérum est prélevé à l'aide d'une pipette Pasteur stérile. Il est ensuite centrifugé.

Ainsi préparé, le sérum peut être conservé en flaconnage stérile pendant un maximum de 4 jours à la température de -20°

2) Etude quantitative du pouvoir inhibant du sérum :

Il s'agit d'une adaptation de la technique classique dite des disques.

Les disques utilisés sont en papier filtre de 1 mm d'épaisseur et 6 mm de diamètre (Institut Mérieux).

Un disque est capable d'absorber 20 microlitres de liquide. Ceci nous permet d'obtenir une gamme témoin de Bléomycine dont la limite inférieure de sensibilité se situe à 1 mcg/ml (courbe n° 1)/

N.B. Dans toute la partie faisant état des dosages biologiques, nous nous exprimons en "Unité Bléomycine" jusqu'à confirmation (expériences en cours) de l'identité du produit dosé dans les tumeurs et de la Bléomycine injectée, il faudra donc comprendre " activité Bléomycine ".

100
mcg/ml

10
mcg/ml

1

0,1

Gamme témoin obtenue
avec 10 μ l d'une solution de
Bleomycine (Méthode avec 1 disque).

5

10

15 mm de rayon
d'inhibition

- METHODE DES DISQUES -

- A - AVEC UN DISQUE :

Sur le disque type antibiogramme de 6 mm de diamètre sont déposés à l'aide d'une pipette Eppendorf, 20 microlitres d'une concentration de Bléomycine variant de 100 microgrammes à 0,1 microgramme par millilitre, 50, 25, 10, 5, 2,5 , 1, 0,5 , 0,25 , 0,1 mcg/ml.

Sur ces mêmes disques est déposé (toujours à l'aide d'une pipette Eppendorf 20 microlitres) du sérum de malade.

Les boites ainsi préparées sont placées au réfrigérateur à plus quatre degrés pendant 24 heures, ce qui permet à la Bléomycine qui est une molécule lourde de diffuser uniformément dans le milieu.

24 heures plus tard; les boites sont ressorties du réfrigérateur et placées à l'incubateur à 37 degrés pendant 18 heures.

La lecture se fait à l'aide d'une loupe type compteur de colonies, permet de mesurer la zone d'inhibition et de déterminer la concentration de Bléomycine dans le sérum par comparaison avec la gamme témoin.

La sensibilité de la méthode permet de déterminer des concentrations de Bléomycine allant de cent à un microgramme par millilitre.

Il nous est apparu que la limite inférieure était beaucoup trop élevée pour nous permettre une étude valable du taux circulant de Bléomycine.

100
mcg/ml

TOCHON-LEPAGE, PARIS - Editeur.

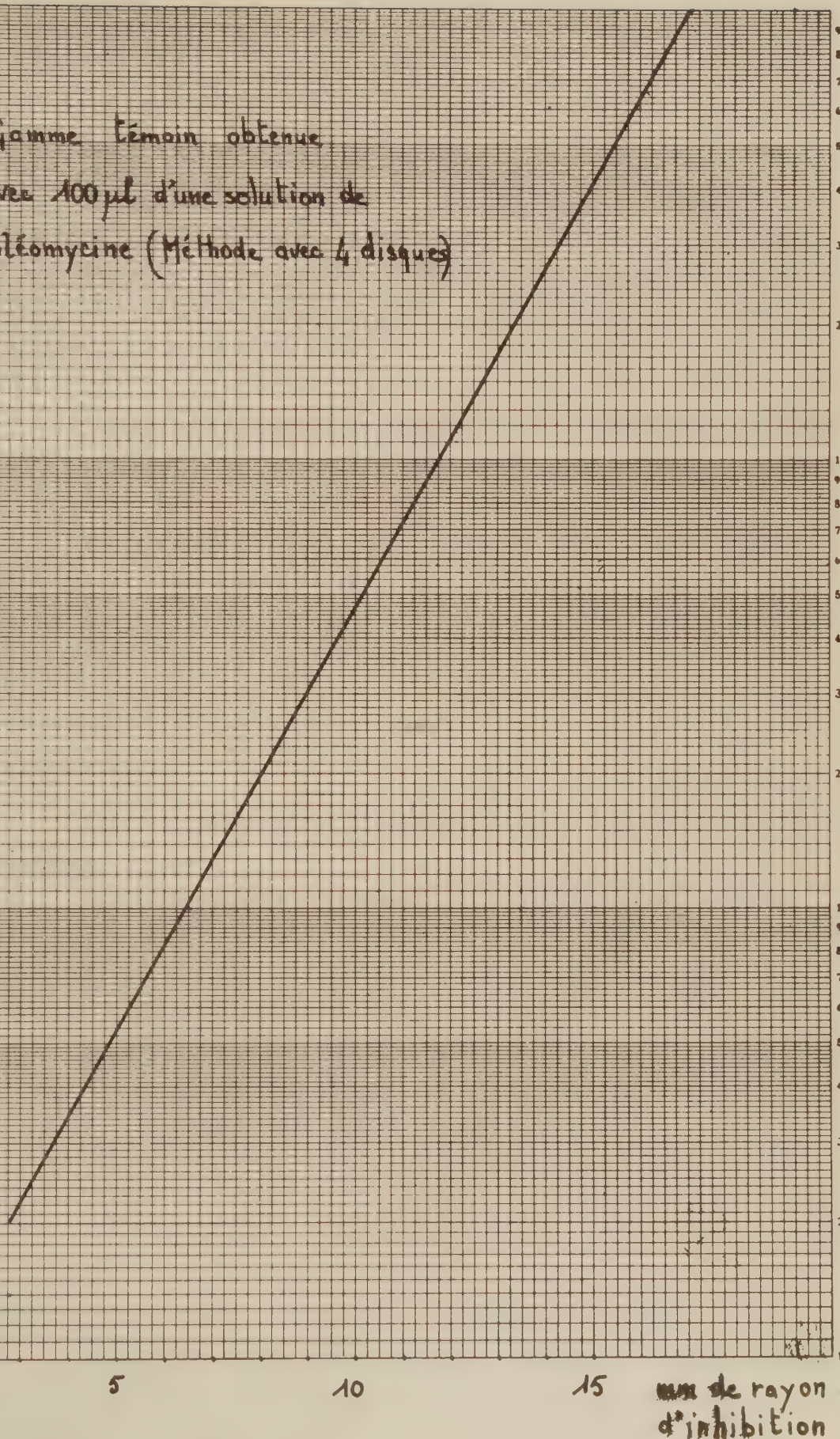
10
mcg/ml

1

QUADRILLÉ SEMI-LOGARITHMIQUE A 3 MODULES

0,1

Gamme témoin obtenue
avec 100 μ l d'une solution de
Bleomycine (Méthode avec 4 disques)



Nous avons personnellement sensibilisé la technique en superposant 4 disques types antibiogramme, ce qui permet de déposer une quantité plus importante de liquide (0,1 ml au lieu de 0,02 ml). Celui-ci est prélevé à la micro-pipette type Eppendorf contenant 10 micro-litres.

La limite inférieure de sensibilité se trouve ainsi reculée jusqu'à 0,25 mcg /ml d'activité Bléomycine (courbe n°2).

Après dépôt du sérum sur les disques placés régulièrement sur la gelose, les boîtes de Pétri sont laissées 24 heures au réfrigérateur à +4° afin de permettre la diffusion de la Bléomycine, puis elles sont incubées pendant 18 heures dans l'étuve à 37°.

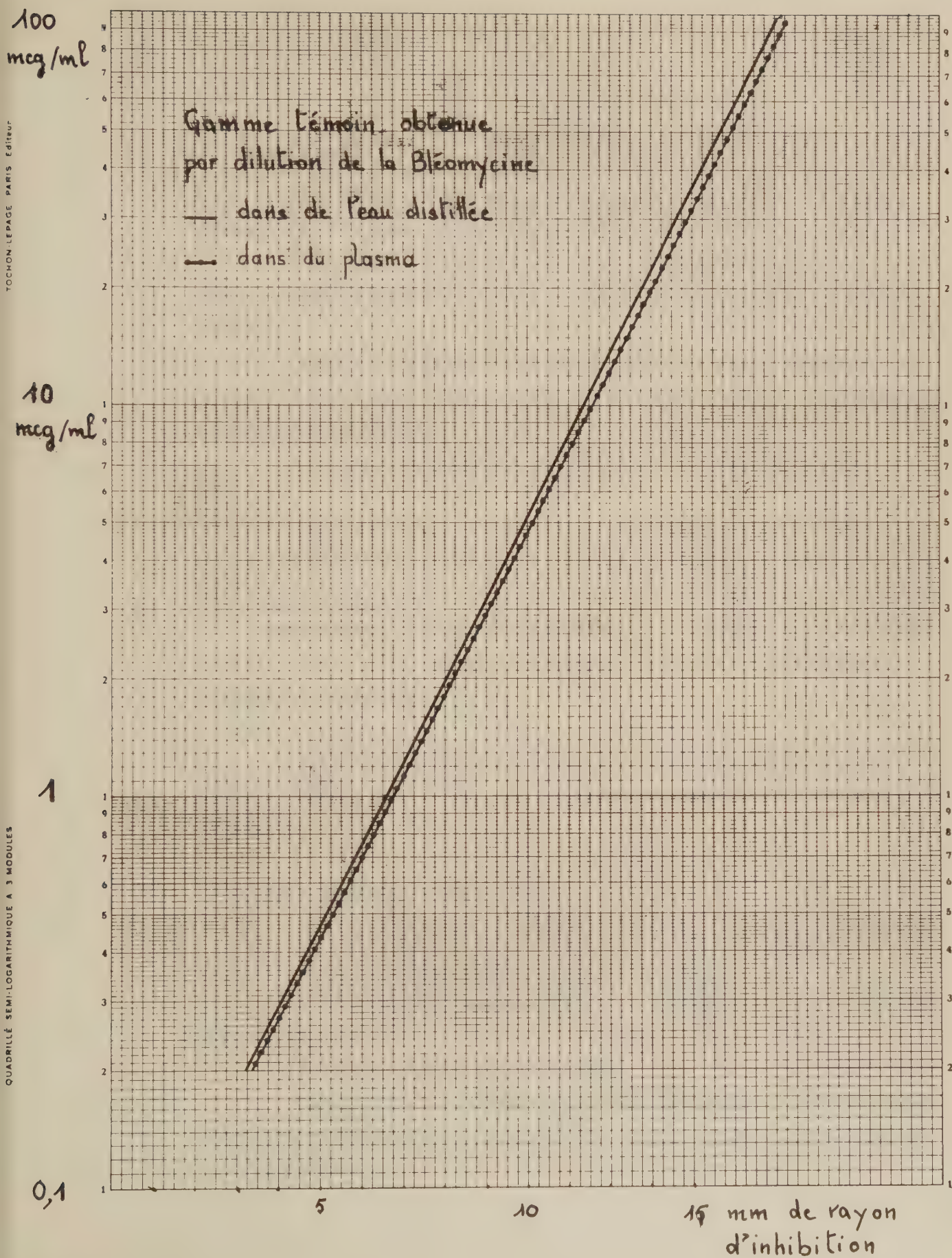
3) LA lecture :

Elle est effectuée à l'aide d'une loupe Apelab (Montagué) grossissant 3 fois .

Les prélèvements comportent une ponction veineuse avant toute injection de Bléomycine ; celle-ci ne doit donner lieu à aucune zone d'inhibition.

La sensibilité de la méthode est de :

- 1 mcg/ml pour un disque
- 0,25 mcg/ml pour quatre disques



4) Gamme témoin :

Par dilution au demi avec de l'eau distillée, la gamme témoin a été établie à plusieurs reprises de 100 à 0,25 mcg/ml.

Cependant, il semble difficile de comparer la diffusion dans une même gelose d'un liquide à base d'eau distillée et d'un sérum.

Afin de vérifier la concordance entre les 2 liquides, on a réalisé une gamme témoin allant de 100 à 0,25 mcg/ml de Bléomycine diluée dans du plasma.

Les courbes obtenues sont similaires (courbe n° 3).

Lors de chaque dosage, deux des quatre **pires** de disques disposées dans la boîte de Pétri à 3 cm du centre de celle-ci, sont utilisées comme gamme témoin en recevant 0,1 ml de liquide contenant une concentration connue de Bléomycine de : 1 mcg/ml et 2,5 mcg/ml, de telle sorte qu'elles soient alternées avec les concentrations sériques à déterminer.

Pour chaque sérum on prépare 2 boîtes de Pétri, ce qui donne 4 zones d'inhibition. On en exige au moins 3 d'identiques pour retenir le dosage comme valable.

5) Pouvoir inhibant des urines :

Les urines sont prélevées par miction spontanée à horaire régulier et recueillies dans un récipient stérile.

Les opérations successives sont analogues à celles décrites pour le sérum.

La gamme témoin est identique.

Comme pour les dosages sériques, les urines sont prélevées avant toute injection de Bléomycine et aucune zone d'inhibition ne doit se produire.

RESULTATS

Les dosages ont été pratiqués chez des malades soumis à un traitement par la Bléomycine dont la dose journalière est constante, mais dont diffèrent les modalités d'administration.

- Posologie :

La dose de 30 mg par 24 heures a été retenue, car pour une toxicité minima, elle est douée d'une efficacité qui nous semble optimale.

- Modalités d'administration :

Quatre différents types d'administration ont été comparés, tant du point de vue dosage hormonal, que du point de vue activité clinique.

- * Perfusion intra-veineuse de 6 heures,
- * Perfusion intra-veineuse de 9 heures,
- * Quatre injections intra-veineuses directes de 7,5 mg
- * Deux injections intra-veineuses directes de 15 mg
- * Injection intra-musculaire de 30 mg

PERFUSIONS INTRA-VEINEUSES
DE 30 MG DE BLEOMYCINE
ECOULEES EN SIX HEURES.

-:-:-:-:-

PERFUSIONS INTRA-VEINEUSES DE SIX HEURES

Les prélèvements ont été pratiqués au temps zéro, c'est-à-dire avant l'injection, puis 1 heure, 3 heures, 6 heures, 7 heures, 7 heures 30, 8 heures, 10 heures, 12 heures et 14 heures après le début de la perfusion.

Il est évident qu'un dosage ne peut être reconnu valable qui si la zone d'inhibition de la croissance des germes est nulle au temps zéro, ce qui implique que le malade ne doit plus recevoir d'antibiotiques depuis au moins 3 jours.

Toutes les courbes obtenues ont le même aspect. Le taux maximum enregistré se situe vers la sixième heure, soit à la fin de la perfusion.

La partie ascendante des courbes étant souvent très rapide en 3 à 4 heures, puis une inflexion se produit pendant 2 à 3 heures, la courbe est presque en plateau.

Enfin, la partie descendante est extrêmement abrupte pendant les 3 heures qui suivent le décrochage pour ne s'infléchir que les 2 dernières heures.

On peut affirmer qu'après 10 à 14 heures on ne retrouve plus de Bléomycine circulante par la méthode de dosage utilisée, avec une majorité de cas à 12 heures.

M^r JEG ... n° 08 69 47 43 TM

Perfusion de 30 mg de Bléomycine

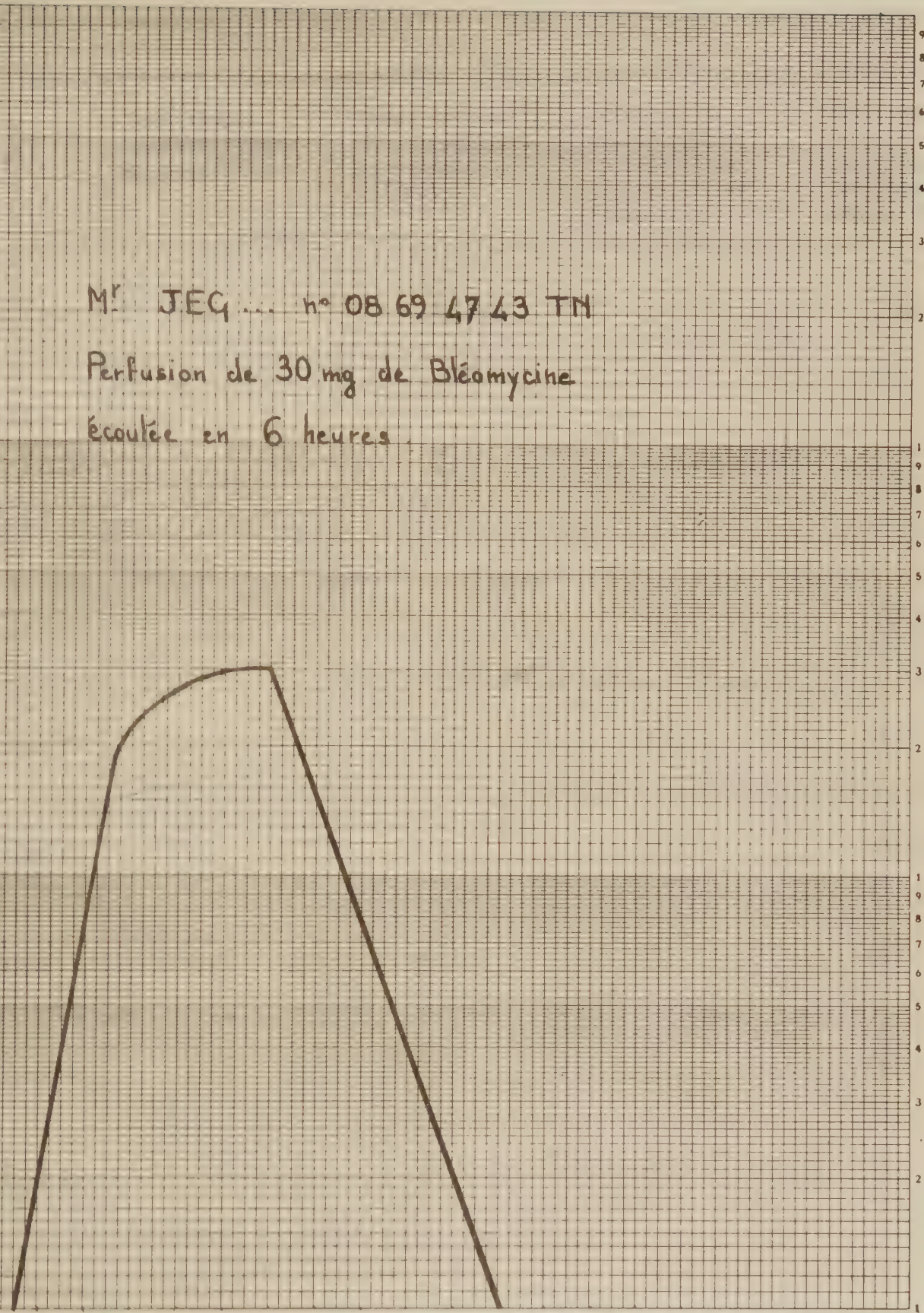
écoulée en 6 heures

10
mcg/ml

1

0,1

1 3 5 7 9 11 13 15 Heures



- TABLEAU RECAPITULATIF DES RESULTATS OBTENUS APRES PERFUSIONS I.V. DE 6 HEURES -

Références	Taux sanguin maximum obtenu en mcg / ml	Temps au bout duquel ce taux est obtenu en heures	Durée de la courbe située au dessus de 0,5 mcg/ml en heures	Temps après lequel la Bléomycine n'est plus dosable dans le sang
REL 02/69.8630 SM	1,2	4 heures	3	11 heures
THI 2/ 69.4112	2, 3	6	5	13
PLU 01/ 70.0836	2,6	6	4	12
PRE 08/ 67.5668	2	6	5	12h 30
JEG 08/69. 4743 TN	3	6	6	14
PIO 08/ 70.1609 FM	5	4	5	12h 15
COR 08/ 70.1360	1,6	6	6	14
LAV 08/ 69.7655 AT	2,2	6	5	14
BEG 32/ 70.2036 ZZ	1	4	3	10
DEL 08/ 69.0780 PR	0,7	5	4	11

CONCLUSION DES DOSAGES SANGUINS DE BLEOMYCINE A RAISON DE

30 mg en PERFUSIONS INTRA-VEINEUSES de 6 HEURES

Les taux maxima obtenus sont relativement élevés puisque la majorité des malades atteint ou dépasse 2 mcg/ml à la 6^e heure.

Malheureusement, ce taux est extrêmement variable d'un sujet à l'autre, le maximum pour un malade a été de 5 mcg/ml alors qu'un autre n'est pas monté au dessus de 0,7 mcg/ml, pour une valeur moyenne de 2 mcg/ml.

Ce fait est gênant puisque l'on ne peut être assuré au début du traitement d'un taux sanguin de Bléomycine élevé.

Si l'on considère la partie des courbes supérieure à 0,5 mcg/ml on constate que ce taux se maintient pendant 4 à 6 heures, c'est-à-dire au maximum le temps de la perfusion.

Les perfusions intra-veineuses de 9 heures ont été effectuées afin de comparer le taux sanguin maximum et la partie de la courbe se situant au dessus de 0,5 mcg/ml.

UNE EXCEPTION

A propos de Mr COR ... 08/ 70.1360 :

Jeune homme de 20 ans, atteint d'un dysembryome testiculaire avec métastases pulmonaires en lacher de ballon.

Une séquence un peu différente de celle que nous avons employée pour les autres malades a été effectuée.

On a commencé par administrer une perfusion intra-veineuse de 30 mg de Bléomycine durant 6 heures, puis une perfusion intra-veineuse de 5. Fluoro-Uracile les 4 jours suivants, à raison de 1 g par jour, et le sixième jour une nouvelle perfusion intra-veineuse de Bléomycine dans les mêmes conditions que celle exposée ci-dessus.

Le dosage biologique au cours de la première perfusion intra-veineuse nous a montré un taux sanguin maximum s'élevant à 1,8 mcg/ml.

Lors de la seconde perfusion I.V. de Bléomycine nous avons constaté que le taux sanguin maximum obtenu, pris au même temps, était de 7 mcg/ml. Cette différence significative dans les taux obtenus est peut-être expliquée par l'observation clinique.

En effet, lors de la deuxième perfusion I.V., le malade a présenté une poussée thermique à 40°, ce qui l'a rendu oligurique.

Afin de vérifier cette hypothèse, il a été décidé que lors du cycle suivant, on reprendrait le même protocole en faisant les mêmes dosages.

Les radiographies du thorax effectuées 8 jours après la fin de la chimiothérapie montraient une disparition quasi totale de toutes les métastases pulmonaires.

BOCHON-LEPAGE, PARIS - Éditeur -

Mr COR ...
08 30 13 60

Perfusion de 30 mg de Streptomycine
passée en 6 heures.

10
Concentration
streptomycine
en mcg/ml

1
mcg/ml

0,1

1h

3h

6h

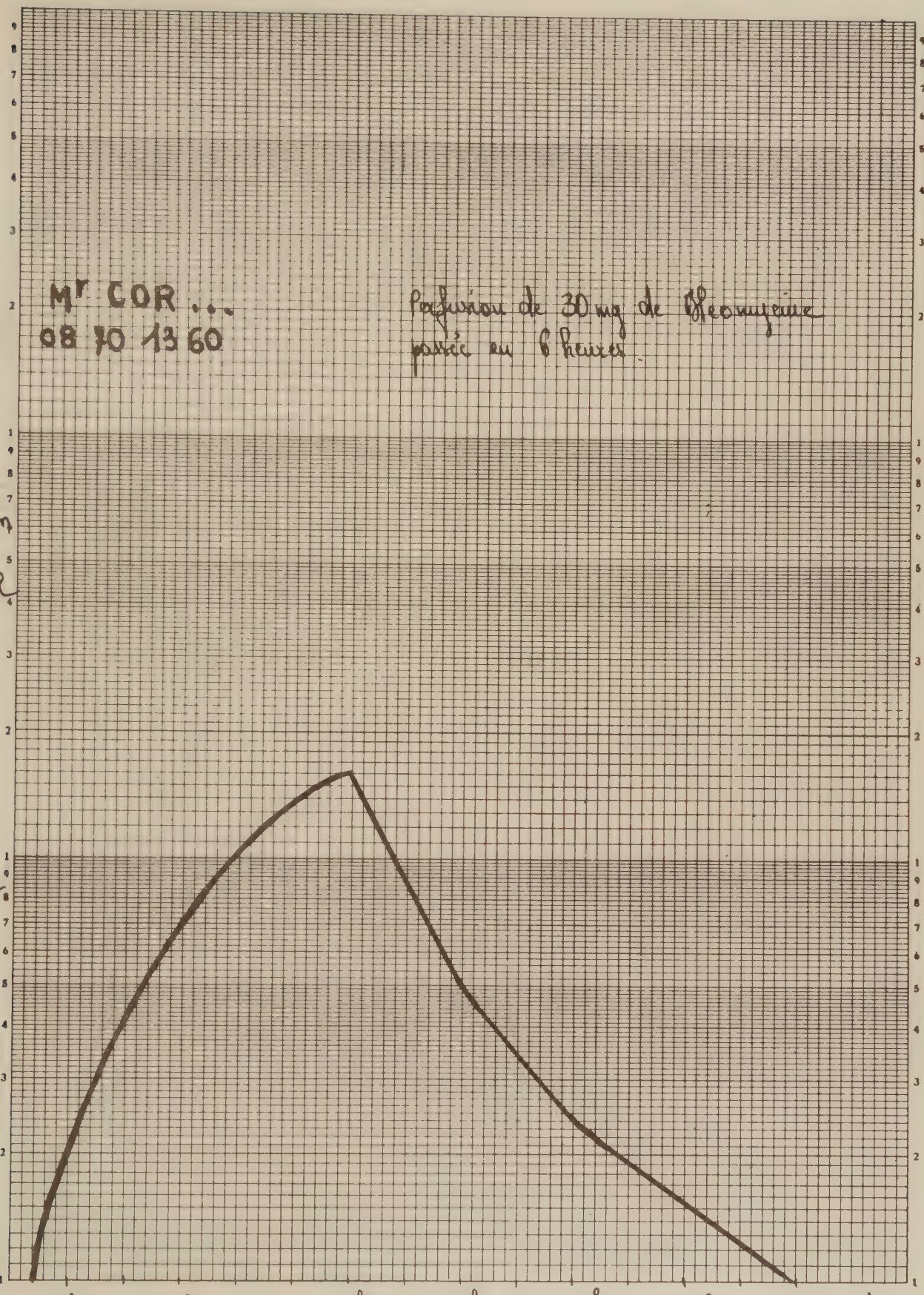
8h

10h

12h

14h

Temps
en heures.



M^r COR...

08 70 13 60

2^e cure de B₁₂ 30 mg en Perfusion
intraveineuse de 6 heures
après 4 jours de 5 FU

Concentration
sanguine en
mcg/mL
10

1
mcg/mL

0,1

1h

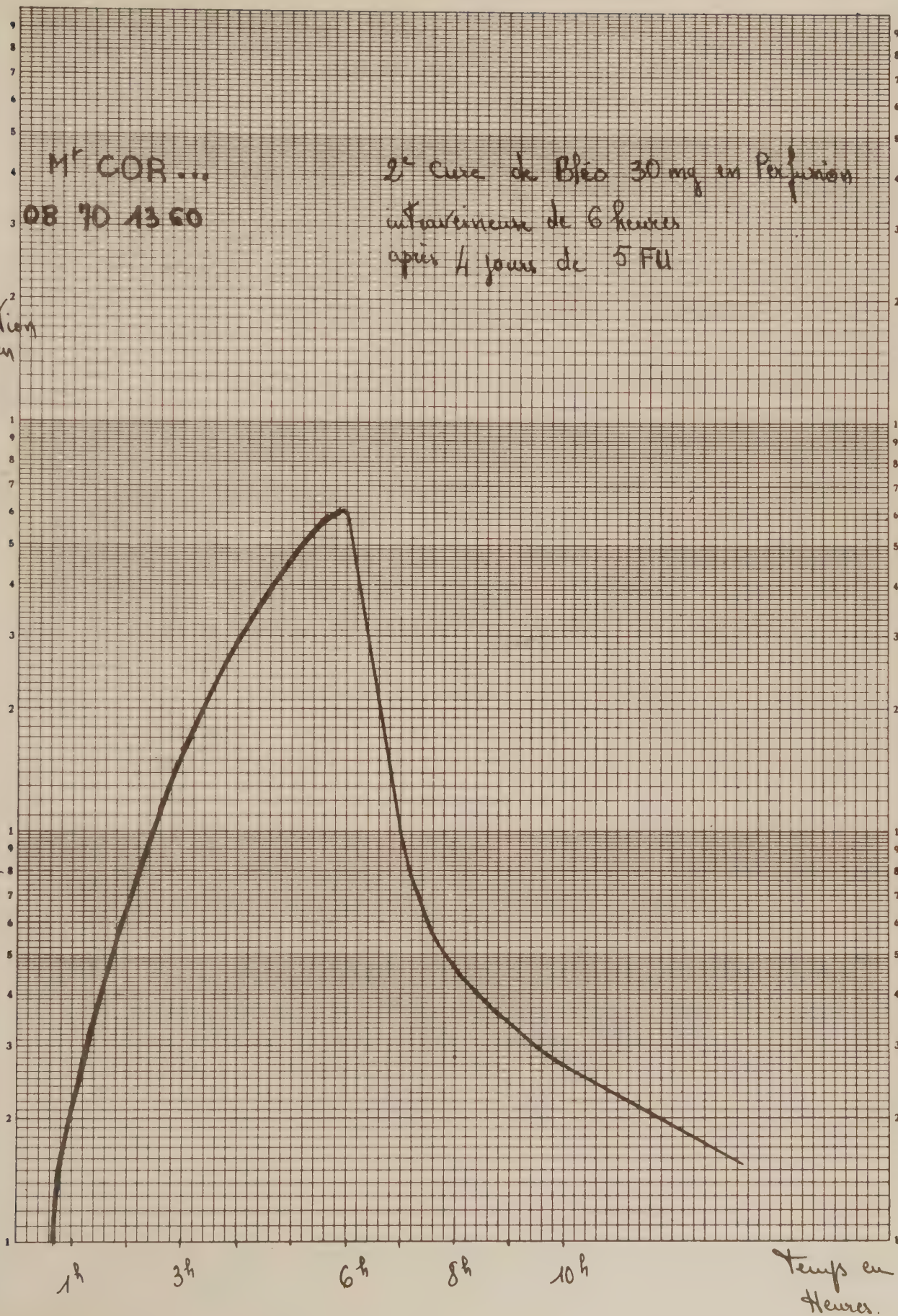
3h

6h

8h

10h

Temps en
Heures.



A propos de Mr COR ... 08/ 70.1360

Le même protocole fut donc repris :

- BLEOMYCINE - 5. FLUORO URACILE - BLEOMYCINE

Les deux dosages de la Bléomycine circulante dans le sérum du sujet ne montraient pas cette fois de différence significative, puisque lors de la première perfusion I.V. le taux sanguin obtenu était de 0,9 gamma/ml et la seconde de 1,6 gamma/ml.

L'étude de l'élimination urinaire a permis de constater que ce sujet avait uriné 1.700 ml en 24 heures, et éliminé 99 % de la Bléomycine injectée pendant ce même laps de temps.

Il est à noter cependant qu'en 6 heures, c'est-à-dire, le temps pendant lequel l'injection était en cours, le malade a éliminé presque 60 % de ce qu'on lui avait injecté. Cette fois, le sujet n'était ni fébrile, ni oligurique.

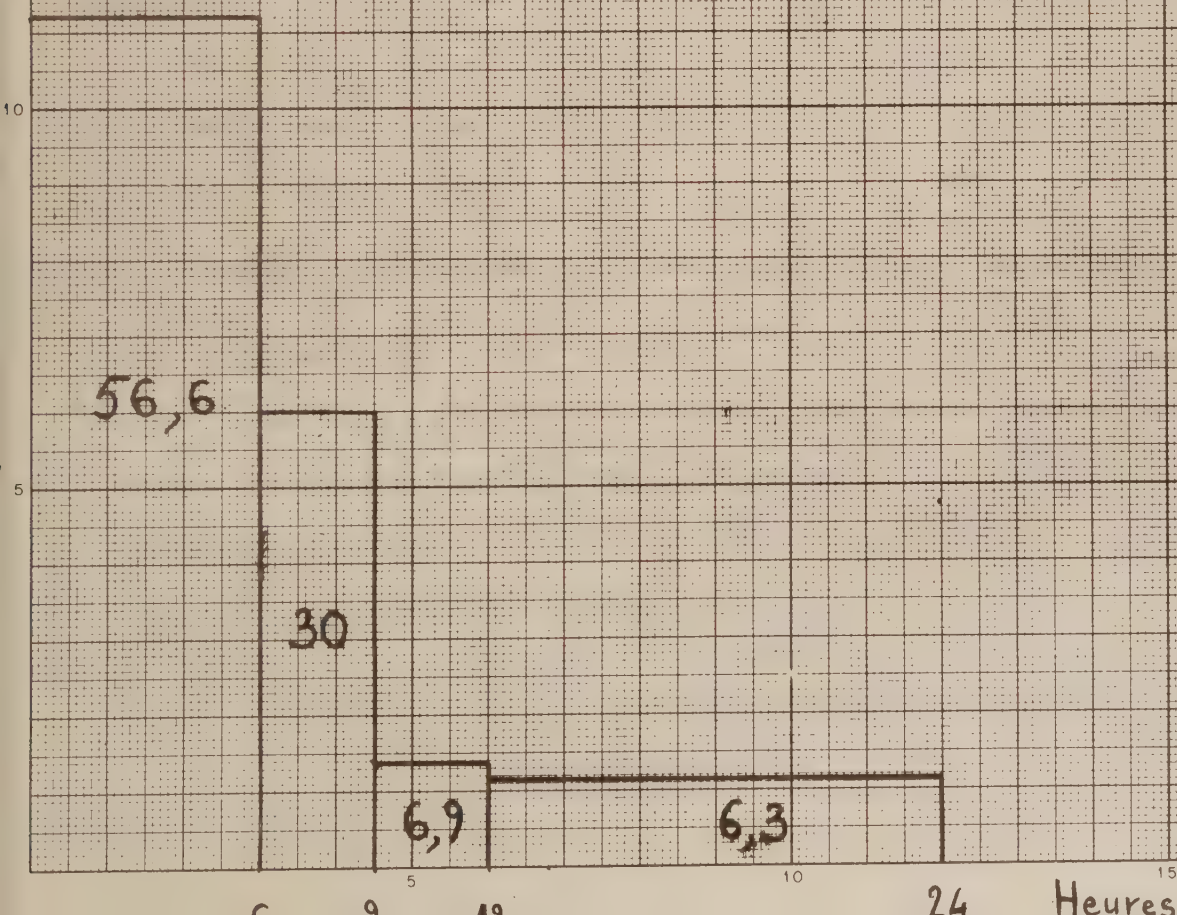
Cliniquement, les nodules qui avaient repoussé entre les deux cures n'ont pas réagi au traitement chimique.

Ce protocole a été répété plusieurs fois chez d'autres malades porteurs de métastases pulmonaires et hépatiques, mais jamais nous n'avons retrouvé le même résultat radiologique.

M^r COR... n° 08 70 13 60

Elimination urinaire de 30 mg de Bléomycine
injectés par perfusion IV écoulee en 6 heures.

Lorsque la perfusion est terminée, près
de 60% de la dose injectée sont éliminés.



EXCRETION URINAIRE DE LA BLEOMYCINE

Dose administrée : 30 milligrammes

Méthode : Perfusion intra-veineuse de six heures

: Temps après le dé- : but de la perfusion : en heure	: Taux urinaire de : Bléomycine en : mcg/ml	: Volume urinaire en : millilitre pendant : cette période	: Taux d'excretion : urinaire de la : Bléomycine
0 - 3	9	225	2 025
3 - 6	75	200	15 000
6 - 9	40	225	9 000
9 - 12	9	230	2 070
12 - 21	1,3	750	975
21 - 24	9	100	900
Volume urinaire total en 24 heures		1730	
Quantité de Bléomycine excrétée en 24 heures			29 970
Pourcentage de Bléomycine excrétée : 99,7 %			
# 100 %			

C R I T I Q U E S

- Plusieurs hypothèses sont à envisager :

- Le taux important de Bléomycine circulant dans le sang après les 4 jours de perfusion I.V. par le 5-Fluoro Uracile, pourrait être dû à une erreur de dosage. En admettant qu'il resterait du 5-Fluoro Uracile dans le sang et que, celui-ci aurait inhibé le *Bacillus Subtilis*.

Afin de vérifier cette hypothèse, on a préparé une gamme témoin de 5-Fluoro Uracile allant de 50 mcg/ml à 0,1 mcg/ml, et on a déposé 20 microlitres de chacun des échantillons de cette gamme témoin sur un disque type antibiogramme de 6 mm de diamètre, que l'on a mis dans une boîte de Pétri contenant des spores de *Bacillus Subtilis*.

Après 24 heures au réfrigérateur, puis 24 heures à l'étuve à 37°, on a constaté qu'il ne se produisait aucune zone d'inhibition.

- Après la première perfusion de Bléomycine, la tumeur était saturée en Bléomycine et tout ce que nous avons injecté lors de la seconde perfusion est resté dans le sang.

- L'enchaînement des différents produits anti-tumoraux que l'on a perfusés, entraîne une potentialisation de la seconde injection de Bléomycine ; dans ce cas le résultat aurait dû se reproduire chez d'autres malades.

- A propos de Mr PIO

Atteint d'une tumeur maligne de la vessie.

Après avoir reçu une perfusion I.V. de 30 mg de Bléomycine passée en 6 heures, le résultat fonctionnel fut excellent, puisque ce malade ne souffrait plus et urinait correctement sans sonde.

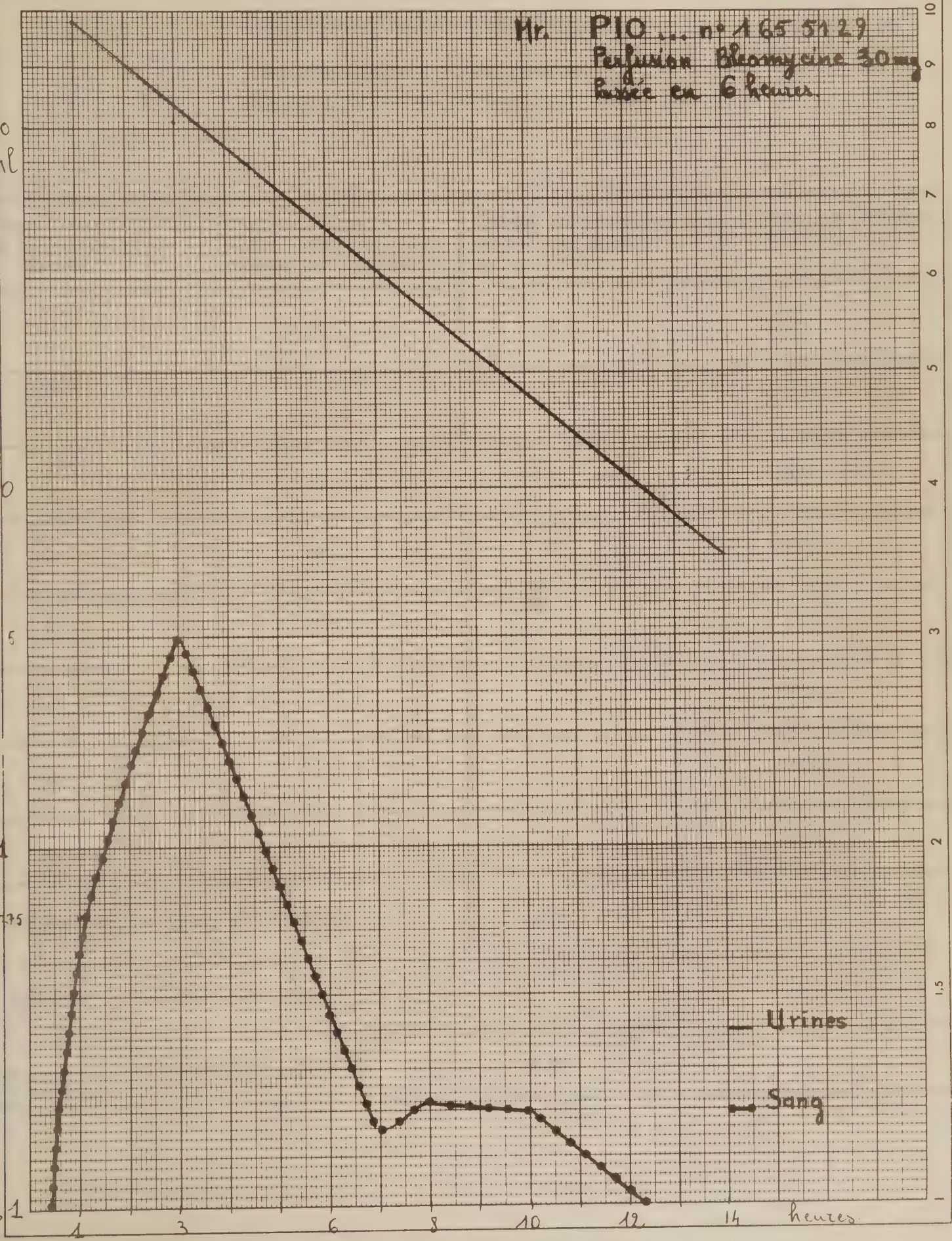
Les dosages sanguins montraient un pic après 3 heures de perfusion s'élevant par 5 mcg/ml, ce qui était nettement au dessus de la moyenne des autres malades étudiés.

L'élimination urinaire de la Bléomycine étudiée au cours et après la perfusion I.V. de Bléomycine, a permis de constater que cet homme n'avait uriné que 250 cm³ d'urine en 14 heures et que pendant cette durée, il avait excrété 44 % de la Bléomycine injectée (cf tableau).

Mr. PIO ... n° 165 51 29
Perfusion Bleomycine 30mg
Purée en 6 heures.

100
/ml

10



— Urines
— Sang

0,1

EXCRETION URINAIRE DE LA BLEOMYCINEDose administrée : 30 milligrammesMéthode : Perfusion intra-veineuse de six heures

Temps après le début de la perfusion en Heures	Taux urinaire de BLEOMYCINE en micro- gramme par millilitre	Volume urinaire en millilitre pendant cette période	Taux d'excrétion Urinaire de la BLEOMYCINE
1	118	45	5 310
3	111	20	2 220
6	55	40	2 200
7	44	50	2 200
8	36	10	360
10	20	15	300
12	13	30	390
14	7,8	40	312
Volume Urinaire Total en 14 Heures		250	
Quantité de Bléomycine excrétée			13 292
Pourcentage de BLEOMYCINE excrétée :		44,3%	

PERFUSIONS INTRA-VEINEUSES
DE 30 MG DE BLEOMYCINE
ECOULEES EN NEUF HEURES.

-:-:-:-

PERFUSIONS INTRA-VEINEUSES DE 30mg de BLEOMYCINE

PASSEES EN NEUF HEURES

Parmi les 6 dosages effectués, on constate que chez les trois malades étudiés, les taux sanguins maxima obtenus sont très voisins de ce qu'ils sont avec une perfusion I.V. de 6 heures, c'est-à-dire voisins de 2 mcg/ml , avec cette fois encore des taux très variables, puisqu'ils vont du simple au double (1,7 mcg/ml à 3 mcg/ml).

La partie de la courbe située au dessus de 0,5 mcg/ml se prolonge plus longtemps, en moyenne 8 heures.

Comme on peut le voir sur la courbe le taux maxima est obtenu en 6 heures, puis se produit un léger décrochage pendant 3 heures, enfin une décroissance très rapide, la Bléomycine n'étant plus dosable après 13 à 14 heures par la méthode biologique utilisée.

Cette méthode apporte donc par rapport aux perfusions I.V de 6 heures une durée d'action plus longue. Malheureusement, chez les malades ayant déjà eu de nombreux traitements pendant des mois, elle n'était pratiquement pas réalisable du fait de leur état veineux.

M^r REL...

Perfusion de 30 mg de Bleomycine
parée en 9 heures

10
mcg/ml

1

0,1

3h

6h

9h

12h

15h

18 heures

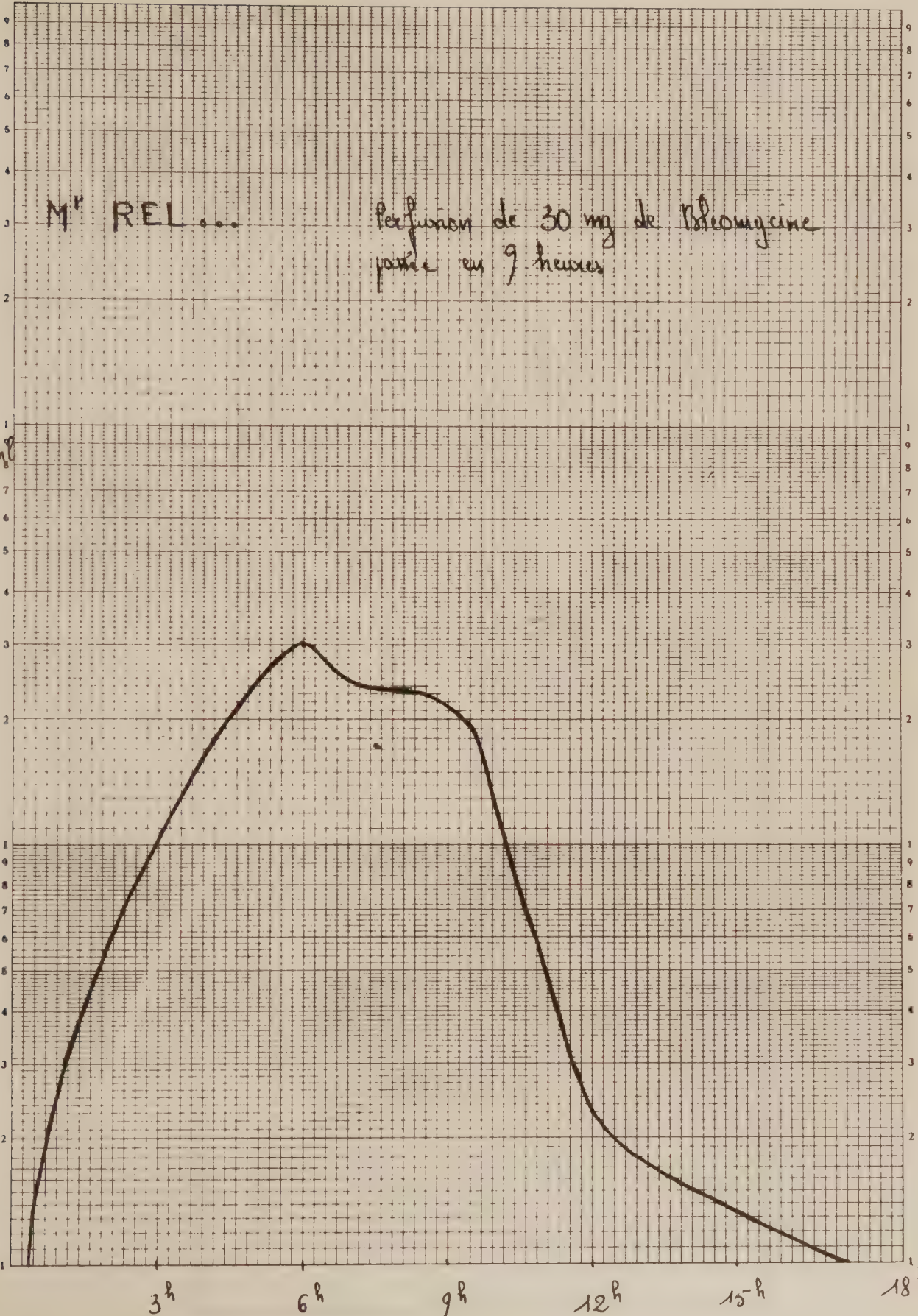


TABLEAU RECAPITULATIF POUR LES PERFUSIONS I.V. DE 30mg INJECTEES EN 9 HEURES

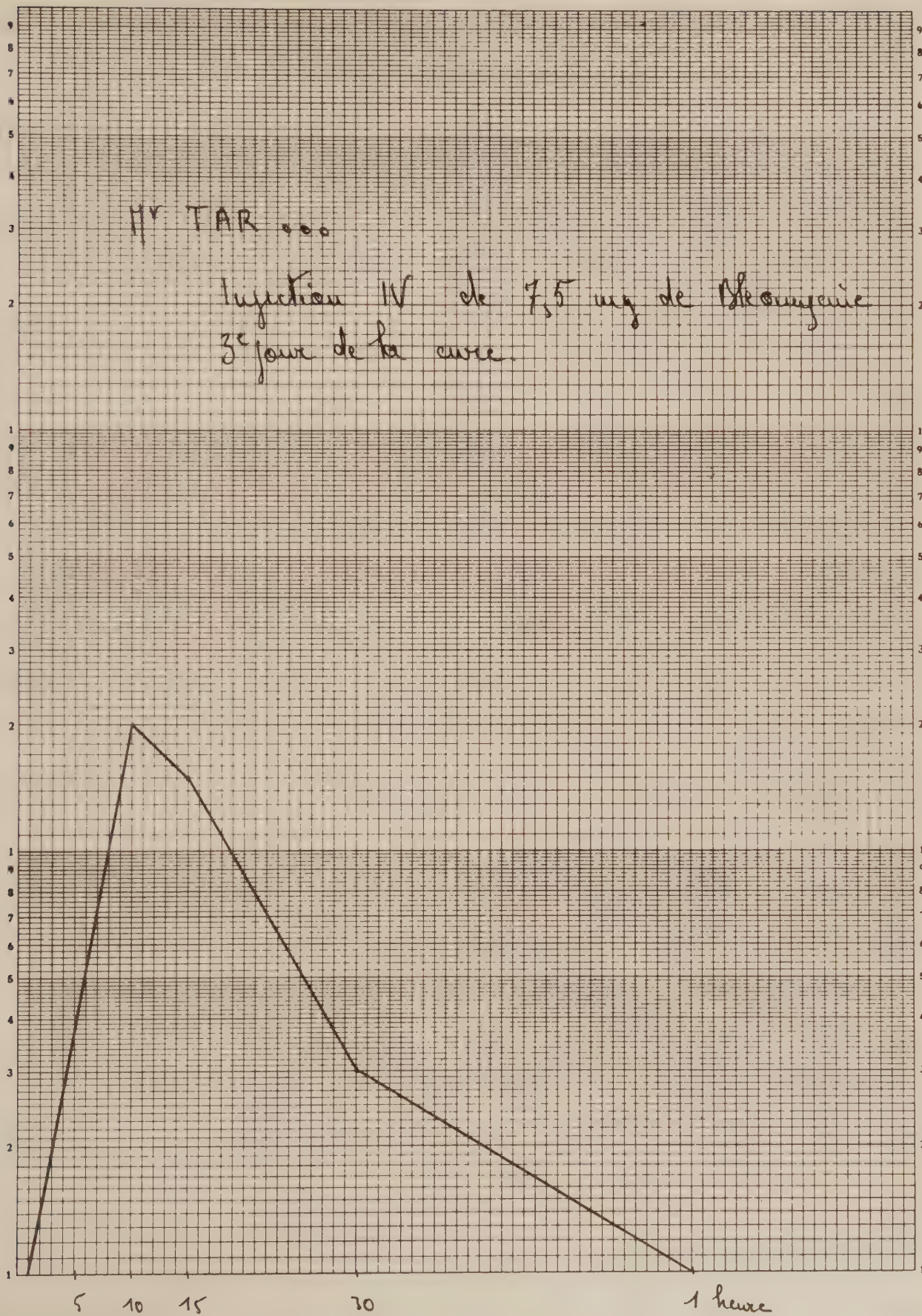
Références	Taux maximum obtenu	Temps nécessaire pour l'obtenir	Durée pendant laquelle le taux est sup. à 0,5mcg/ ml	Temps au bout duquel la Bléomycine n'est plus dosable
JEG 08/ 69.4743 TN	3 2,7	6 heures 6 heures	8 heures 7 heures	13 heures 12 heures 30
PRE 08/ 67.5668	1,7 2	6 heures 7 heures	7 heures 9 heures	13 heures 14 heures
BUR 09/ 68.4985 DT	2,3 2,5	6 heures 7 heures	8 heures 9 heures	13 heures 14 heures

INJECTIONS INTRA-VEINEUSES
DE 7,5 MG DE BLEOMYCINE
TOUTES LES SIX HEURES

-:-:-:-:-

M^r TAR ...

Injection IV de 7,5 mg de Dexaméthasone
3^e jour de la cure.



Références	Taux maximum en mcg/ml	Temps néces- saire pour obtenir ce Tx en minutes	Taux à la 30 ème minute	Taux à la première heure	Temps pendt lequel la cou- be est au des- sus 0,5 mcg/ml
IG 8/70.2648 LP	2,3 2	15' 10'	0,4 0,4	0,2 0,1	20' 20'
AR 8/70.2145 HE	2,3 2 2,1	10' 15' 10'	0,8 0,9 0,8	0,1 0,1 0,2	25' 20' 25'
AV 8/70.3475 KD	2 2,1	10' 10'	0,6 0,5	0,1 0	18' 18'
DEL 8/69.0780 PR	2,3	10'	0,3	0	20'
VAL 11/ 703511	1	10'	0,3	0,1	15'
SAB 7b/ 67.0886	2,1	10'	0,5	0,1	20'
THO 8/ 69.0665 SP	1,8	10'	0,8	0,1	20'
DEL 05/ 68.4695 AG	2	15'	0,8	0	25'
BUR 09/ 68.4985 DT	1,5	15'	0,6	0,1	25'
JEG 08/ 69.4743 TN	2,1 2,2	10' 10'	0,5 0,25	0,1 0	20' 20'
GRO 09/ 69.8222 NW	1,6	5'	0,6	0,1	30'
JAC 02/ 69.4573 UT	2	10'	0,3	0	20'
BEG 32/70. 2036 ZZ	2	15'	1	0,3	18'
SAN 10/ 69.5442	1,7	5'	0,4	0,2	20'

BILAN DES DOSAGES BIOLOGIQUES

PAR INJECTION INTRA-VEINEUSE DE 7,5 mg de BLEOMYCINE

Sur les nombreux dosages pratiqués, 19 ont pu être retenus. Ils ont été effectués aux dépens de malades ayant des lésions totalement différentes puisqu'ils étaient atteints : d'épithélioma de la vessie, d'un tératome et d'un dysembryome testiculaire, d'un épidermoïde oesophagien, d'un épithélioma mixte de la parotide et d'une maladie de Bowen.

Une injection intra-veineuse de 7,5 mg de Bléomycine a été pratiquée toutes les 6 heures, soit une dose totale de 30 mg par jour et ceci pendant 5 jours.

Les dosages objectivent un taux sanguin maximum de Bléomycine circulant égal à 2 mcg/ml. Mais cette concentration est très transitoire, 30 minutes après l'injection, à de très rares exceptions près, on ne retrouve plus dans le sérum que de 0,5 à 1 mcg/ml de Bléomycine.

Une heure après l'injection nous sommes incapables de déceler par notre méthode une quantité appréciable de Bléomycine.

Dans ces conditions, on ne pouvait pas espérer voir les taux sanguins maximum augmenter au fur et à mesure que les injections se répétaient, puisque l'on repartait toutes les 6 heures à zéro.

Nous avons tout de même voulu le vérifier en pratiquant chez un malade particulièrement coopérant deux dosages journaliers

pendant quatre jours.

Les courbes obtenues étaient la répétition les unes des autres avec de très faibles variations dûes, vraisemblablement, plus aux erreurs techniques qu'à des différences réelles. Ceci prouve bien la sensibilité de notre technique et l'absence presque totale de Bléomycine circulante.

Il n'y avait pas de ce fait d'accumulation et l'on a pas observé de toxicité mise à part l'élévation thermique lors des premières injections.

CONCLUSION

En raison de la brièveté du temps durant lequel des concentrations sériques appréciables de Bléomycine sont obtenues, nous avons entrepris d'effectuer deux injections intra-veineuses par 24 heures au lieu de quatre, en conservant la dose totale identique de 30 mg afin de pouvoir comparer les résultats.

INJECTIONS INTRA-VEINEUSES
DE 15 MG DE BLEOMYCINE
TOUTES LES DOUZE HEURES

-:-:-:-:-

- DEUX INJECTIONS JOURNALIERES DE 15 mg de BLEOMYCINE EN INTRA-VEINEUSE -

Nous avons retenu dix dosages biologiques pratiqués chez
des malades dont les diagnostics histologiques étaient :

- 4 choriocarcinomes testiculaires
- 2 dysembryomes testiculaires
- 1 adénocarcinome du sein
- 1 épithélioma de la vessie
- 1 ostéosarcome
- 1 épithélioma du sinus piriforme

Les ponctions veineuses ont été pratiquées aux temps :
Zéro avant l'injection,
puis toutes les quinze minutes jusqu'à la première heure,
enfin toutes les heures jusqu'à la huitième heure.

Dans tous les cas, passé ce délai de huit heures, nous
n'observons plus de zone d'inhibition de la croissance des germes dans
les boîtes de Pétri.

10
mg/ml

M^r GUIL... Infection IV de 15 mg de Plicomycine

1

0,1

1^h

2

3

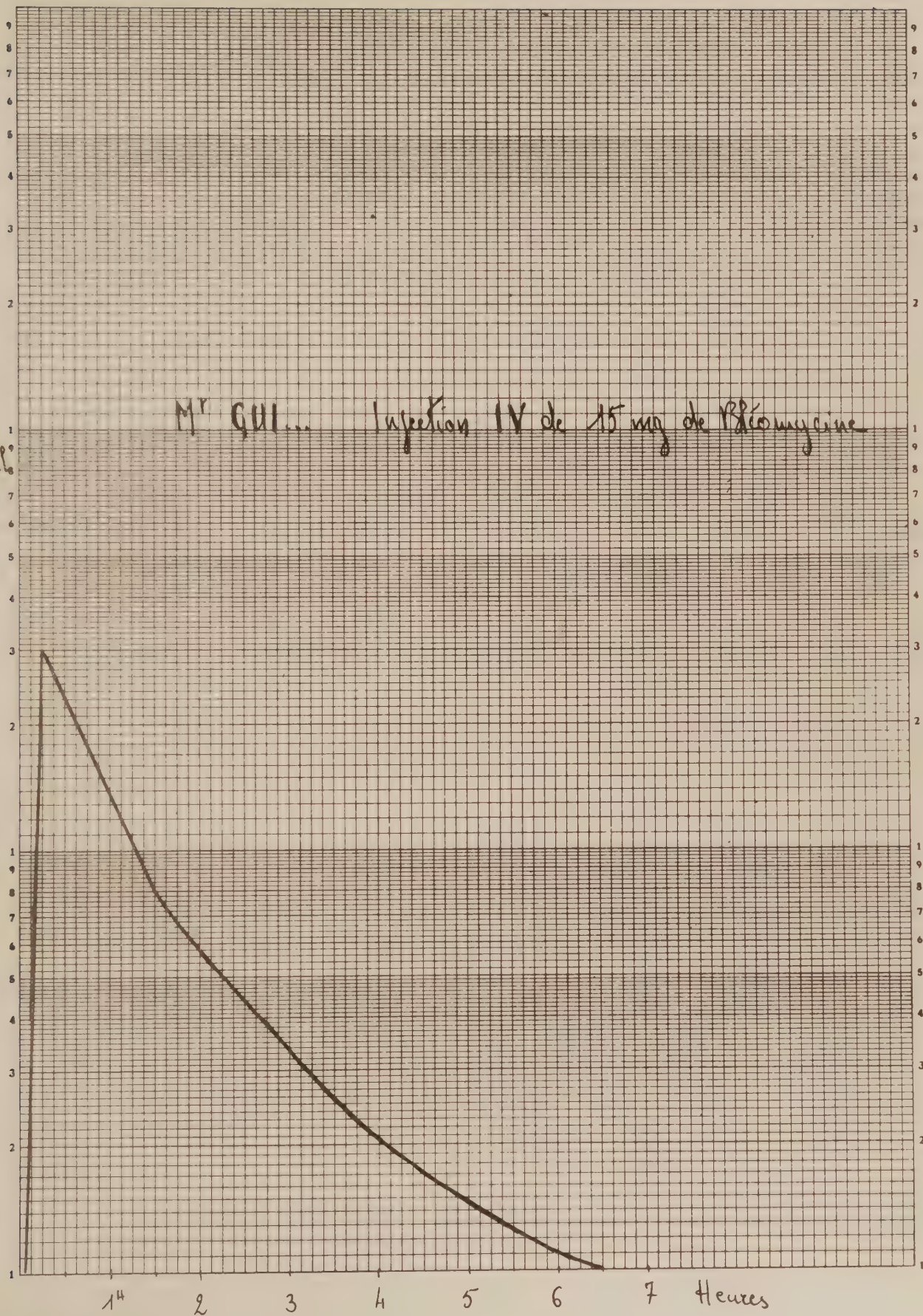
4

5

6

7

Heures



- RESULTATS OBTENUS APRES INJECTION DE 15mg de BLEOMYCINE en I.V. DIRECTE -

Références	Taux maximum en mcg/ml	Temps mis pour obtenir ce taux en minutes	Taux à la 30ème minute en mcg/ml	Taux à la 1ère heure en mcg/ml	Temps pendt lequel la courbe est supérieure à 0,5 mcg/ml en heures
MAS 5/ 69.4745	2,5	10'	0,9	0,6	2 H 30
LEI 08/ 70.5321	2,5	10'	1,5	0,5	1 H 45
OUV 02/ 70.1564 FG	2,8	15'	1,5	0,8	2 H
GUI 08/ 69.8021	3	15'	2,5	0,8	2 H
FRI 08/ 70.7031	2,5	15'	1	0,6	1 H 45
FAI 08/ 70.3183	2,7	5'	0,9	0,7	2 H
DEL 08/ 69.0780 PR	2,8	10'	1,5	0,9	2 H 15
SAN 0/ 69.5442	2,5	15'	1	0,75	2 H 15
AR 08/ 70.4614 EP	3,2	10'	2	1	2 H
AV 8/ 70.3475 KD	3	10'	1	0,6	2 H 30

RESULTATS DE L'ADMINISTRATION DE 30mg de BLEOMYCINE

EN DEUX INJECTIONS INTRA-VEINEUSES PAR 24 HEURES

Les concentrations maximales sanguines obtenues après un temps très court de l'ordre de 5 à 15 minutes sont très proches les unes des autres quels que soient le diagnostic et l'importance de la masse tumorale.

Sur les 10 dosages retenus, on constate que le taux le plus faible enregistré est de 2,5 mcg/ml, tandis que le plus élevé est de 3,2 mcg/ml . Le plus grand nombre de ces cas étant voisin de 2,8 mcg/ml.

30 minutes après l'injection, les taux circulants de Bléomycine sont encore très importants, variant de 0,9 à 2,5 mcg/ml.

1 heure après l'injection, il reste entre 0,6 et 1 mcg/ml de Bléomycine.

Il faut noter que si la décroissance des courbes est très rapide entre 30 minutes et 1 heure, celles-ci ont tendance par la suite à s'aplanir, la Bléomycine devenant indosable après 5 à 7 heures, par la méthode utilisée.

Si, comme pour les cas précédents, on ne tient compte que de la partie des courbes supérieure à 0,5 mcg/ml, on s'aperçoit que pour une injection intra-veineuse de 15 mg , ce taux est maintenu pendant 2 heures.

INJECTIONS INTRA-MUSCULAIRES
DE 30 MG DE BLEOMYCINE

-:-:-:-:-

M^r LEC ...
n° 02 70 9041

Injection unique de 30 mg
de Bleomycine IM

2
mcg/ml

1

0,1

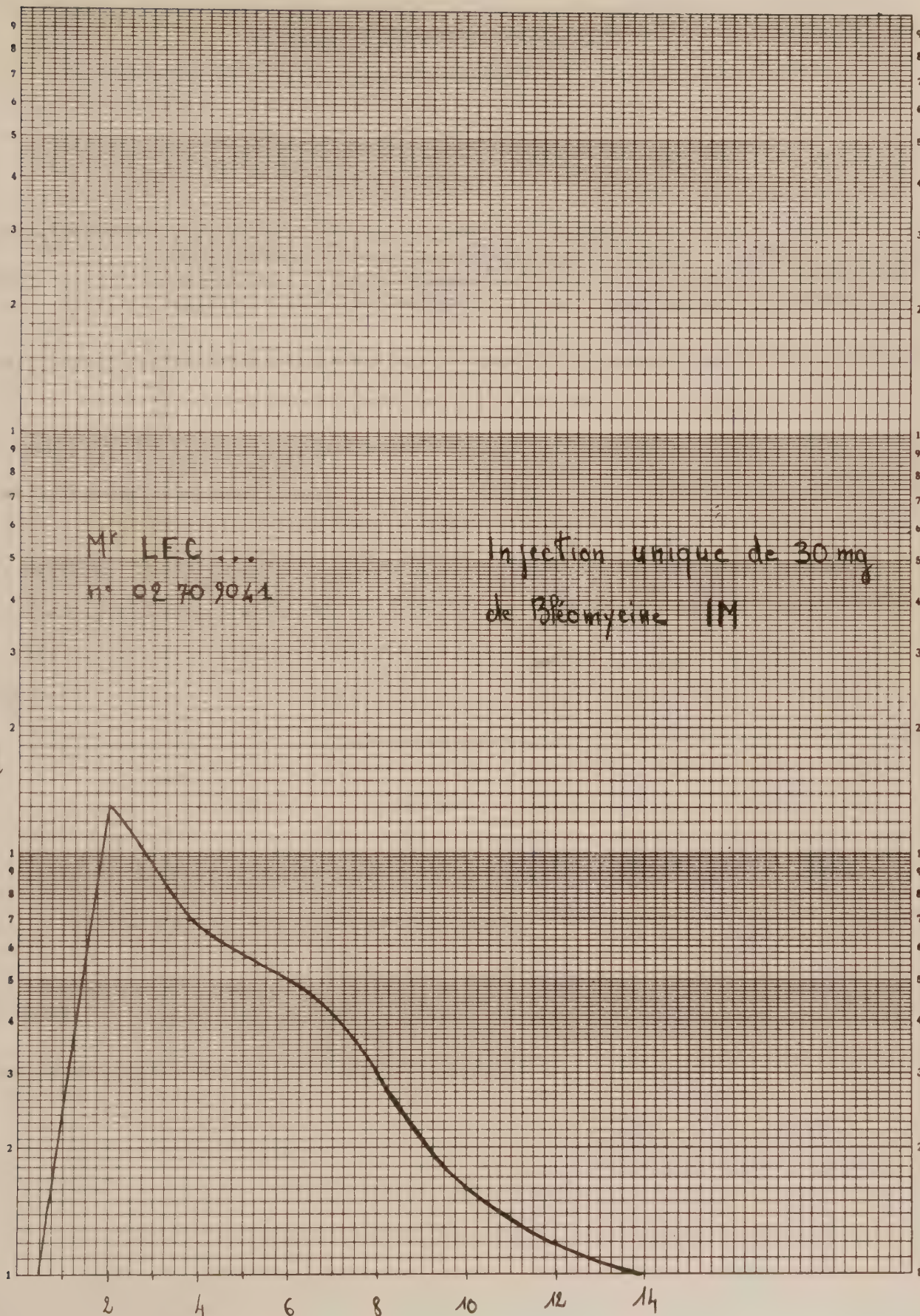


TABLEAU RECAPITULATIF DES RESULTATS OBTENUS APRES INJECTION INTRA-MUSCULAIRE
DE TRENTE MILLIGRAMMES DE BLEOMYCINE

REFERENCE	Taux maximum obtenu en mcg/ml	Temps nécessaire pour obtenir le taux maximum	Durée pendant laquelle le taux est supérieur à 0,5 mcg/ml	Temps après lequel la BLEOMYCINE n'est plus dosable
CHA n° 9 69 79 30	1	1 H	3 H	10
LEC n° 02 70 90 41	1,2	2 H	4 H 30	14
BIG N° 170 85 27	1,3	2 H	4 H	12
BLA n° 02 70 90 41	1,2	1 H 30	3 H	12
	1,1	2 H	4 H	11
	1	2 H	3 H 30	12
GAL n° 1 70 88 29	1,2	2 H	3 H	13

- RESULTATS OBTENUS APRES INJECTION INTRA-MUSCULAIRE UNIQUE DE -

- DE TRENTE MILLIGRAMMES DE BLEOMYCINE -

Nous avons étudié cinq malades chez lesquels, ont été pratiqués sept dosages. Les résultats sont très proches les uns des autres.

Les taux maximum obtenus sont voisins de 1^{er} microgramme par millilitre et varient peu (les extrêmes sont de 1,3 et 1 microgramme par millilitre).

On constate que 10 à 14 heures après l'injection toute activité de BLEOMYCINE a disparu du Sérum, d'après la méthode utilisée.

Si nous ne tenons compte que de la partie de la courbe supérieure à 0,5 microgramme par millilitre, on constate que celle-ci se maintient pendant 3 à 4 heures 30.

ELIMINATION URINAIRE

CHROMATOGRAPHIE

-:-:-:-:-

- CHROMATOGRAPHIE -

Un point capital restait à préciser : dosions nous la Bléomycine ou l'un de ses dérivés ?

Pour le savoir nous devons effectuer une chromatographie .

La technique a été découverte et réalisée par le Docteur ANTONIAKYS

Il s'est avéré qu'une chromatographie de Béomycine nécessitait une concentration du produit voisine de 1000 mcg/ml

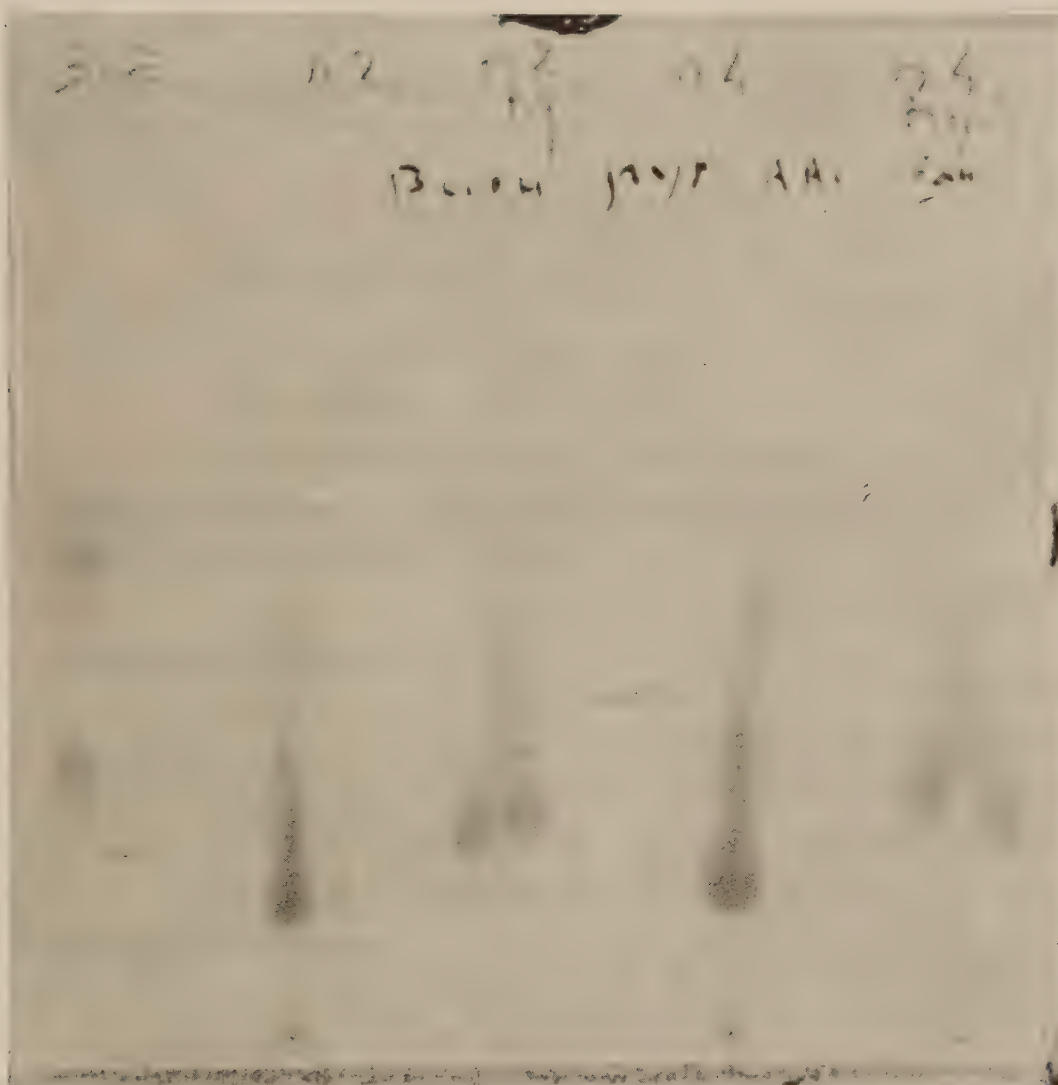
Il nous était impossible d'obtenir une telle concentration dans le serum des malades .

Par contre l'étude de l'élimination urinaire nous a montré que l'on pouvait atteindre des concentrations voisines de 100 mcg/ml d'activité bléomycine .

Pour cela nous avons choisi un sujet jeune indemne d'infection urinaire et exempt d'antibiothérapie. Nous lui avons imposé une restriction hydrique stricte pendant douze heures . Sa vessie vidée nous lui avons injecté 30 mg de Bléomycine en intra veineuse . Une heure plus tard nous recueillons 100 ml d'urines contenant une " activité bléomycine " supérieure à 100 mcg/ml .

Les urines ont été concentré dix fois puis ont fait l'objet d'une chromatographie sur gel de silice et sur papier . Il ressort que le produit dosé dans les urines a les mêmes qualités chromatographiques que la Bléomycine . (cf photographie) .

Cette étude fera l'objet d'une publication .



ELIMINATION URINAIRE EN CAS DE RESTRICTION HYDRIQUE IMPOSEE

=====

L'injection intra-veineuse toutes les 12 heures d'une ampoule de 15 mg, a permis d'étudier plus facilement l'élimination urinaire de la Bléomycine.

Chez un même sujet et ceci à deux reprises, nous avons pratiqué un dosage urinaire avec et sans restriction hydrique pendant une période de 9 heures.

- Restriction hydrique :

Il s'agit en fait d'une restriction partielle, la composition même des repas n'étant pas modifiée. Cette restriction débutant 2 heures avant l'injection, comporte la limitation durant 11 heures de boisson à 60 ml, la composition des menus n'est pas modifiée.

Une chute de la diurèse par rapport aux taux antérieurs est toujours obtenue.

- Technique de la restriction hydrique :

Par 2 fois les résultats ont été comparables (cf tableau)

- Sans restriction hydrique élimination en 9 heures :

- 37 %

- 43 %

- Avec restriction hydrique :

- 23 %

- 31 %

- Soit une différence à chaque fois de 12 % ou presque.

Ceci semble démontrer que dans un but d'efficacité, il est préférable de demander une restriction hydrique raisonnable de l'ordre de 5 à 600 ml pour une période de 12 heures, d'autant plus que l'on a jamais constaté d'accident de toxicité avec cette méthode.

ELIMINATION URINAIRE DE LA BLEOMYCINE AVEC ET SANS RESTRICTION HYDRIQUE

CHEZ UN MEME SUJET RECEVANT DEUX INJECTIONS INTRA-VEINEUSES DE 15 MG

PAR VINGT-QUATRE HEURES

	AVEC RESTRICTION		SANS RESTRICTION	
Temps sur lequel a porté le dosage	9 heures		9 heures	
Jours par rapport au traitement	1	3	1	3
Volume urinaire	550 ml	300 ml	1000 ml	1250 ml
Quantité de Bléomycine excrétée en mcg/ml	4625	3800	6500	5000
Pourcentage	31	25	43	37,5

Chez 4 autres malades la même étude a été reprise et à chaque fois les résultats ont été comparables. Il est impossible de tirer des conclusions définitives sur un si petit nombre de cas, néanmoins, il nous semble intéressant de signaler ce fait.

ETUDE COMPARATIVE ENTRE LES
DIFFERENTES METHODES UTILISEES

-:-:-:-:-

- ETUDE COMPARATIVE ENTRE LES PERFUSIONS DE 30 mg de BLEOMYCINE -

- ECOULEES EN SIX ET NEUF HEURES -

Le trop petit nombre de malades ayant reçu une perfusion intra-veineuse de 15 mg de Bléomycine écoulee en neuf heures, ne nous permet pas de conclure de façon définitive sur la valeur de cette méthode.

Il semble cependant que cette technique n'ajoute rien quant aux résultats biologiques et cliniques, par rapport aux perfusions intra-veineuses écoulees en six heures.

Il ne nous semble pas indispensable dans ces conditions, d'imposer une perfusion qui se prolonge trois heures de plus que la précédente.

- ETUDE COMPARATIVE ENTRE DEUX INJECTIONS INTRA-VEINEUSES -
=====

- ET UNE INJECTION INTRA-MUSCULAIRE -
=====

La dose quotidienne reste constante et égale à 30 mg dans les 2 cas.

Les taux sanguins maximum obtenus sont en faveur de l'injection intra-veineuse puisque 1 ors de chaque injection celui-ci est voisin de 3 mcg/ml, tandis qu'il reste proche de 1 mcg/ml en cas d'injection intra-musculaire unique de 30 mg.

La durée pendant laquelle un taux supérieur à 0,5 mcg/ml se maintient est identique dans les 2 cas, de l'ordre de 4 à 5 heures.

Enfin l'activité Bléomycine du sérum se maintient pendant 10 à 14 heures pour l'injection intra-musculaire, ta,dis qu'elle est pendant 6 heures pour chaque injection intra-veineuse. Ceci compté sur 24 heures nous donne des résultats identiques.

Nous n'avions donc aucun argument pour poursuivre ce mode d'administration.

- ETUDE COMPARATIVE ENTRE QUATRE ET DEUX INJECTIONS -

- INTRA-VEINEUSES PAR VINGT QUATRE HEURES -

- La méthode des 2 injections intra-veineuses par 24 heures présente les avantages suivants :

- Taux maximum plus élevé, : la majorité des cas se situant autour de 2,8 mcg/ml, les extrêmes étant 2,5 et 3,2 mcg/ml, alors que pour une injection intra-veineuse de 7,5 mg de Bléomycine, la majorité des dosages montre un chiffre voisin de 2 mcg/ml, les extrêmes étant 1 et 2,3 mcg/ml.

- Une heure après l'injection intra-veineuse de 15 mg, de Bléomycine, on retrouve 0,6 à 1 mcg/ml de produit circulant, alors qu'après l'injection intra-veineuse de 7,5mg de Bléomycine, il n'y a plus de zone d'inhibition.

- Enfin, si l'on considère la partie des courbes supérieure à 0,5 mcg/ml, on constate que pour une injection intra-veineuse de 15 mg que ce taux se maintient en moyenne pendant un peu plus de 2 heures. Pour une injection intra-veineuse de 7,5 mg il ne persiste que pendant 20 à 30 minutes.

- Enfin si le malade n'est piqué que 2 fois par jour, et ne reçoit de ce fait que 2 ampoules de dexchlorphéniramine (Polaramine) au lieu de 4

- Cet ensemble de conclusions nous a fait abandonner les modalités thérapeutiques comprenant 4 injections intra-veineuses de 7,5 mg de Bléomycine par jour.

ETUDE COMPARATIVE ENTRE LES PERFUSIONS INTRA-VEINEUSES DE SIX HEURES

ET LES DEUX INJECTIONS INTRA-VEINEUSES JOURNALIERES

- La dose quotidienne est constante : 30 mg par 24 heures.

Si la moyenne des concentrations maxima obtenues dans l'une et l'autre méthode est du même ordre, il faut noter des écarts individuels bien plus grand lorsque le produit est administré en perfusion prolongée.

Les valeurs extrêmes étant en cas d'injection intra-veineuse de 2,5 à 3,2 mcg/ml, tandis qu'elles atteignent 0,7 à 5 mcg/ml dans les perfusions prolongées.

La durée totale par 24 heures des taux supérieurs ou égaux à 0,5 mcg/ml est du même ordre dans les deux méthodes (4 à 6 heures dans la perfusion prolongée, et deux fois 2 heures 30 dans les deux injections intra-veineuses quotidiennes).

Ces faits, joint aux conditions de confort du malade nous ont conduits à préférer la technique de 2 injections intra-veineuses par 24 heures.

Taux sanguins de Bléomycine

pour une dose constante de 30 mg par 24 heures

En fonction de la voie d'administration

--- Intra veineuse de 15 mg toutes les 12 heures

--- Perfusion de 30 mg écoulee en 9 heures

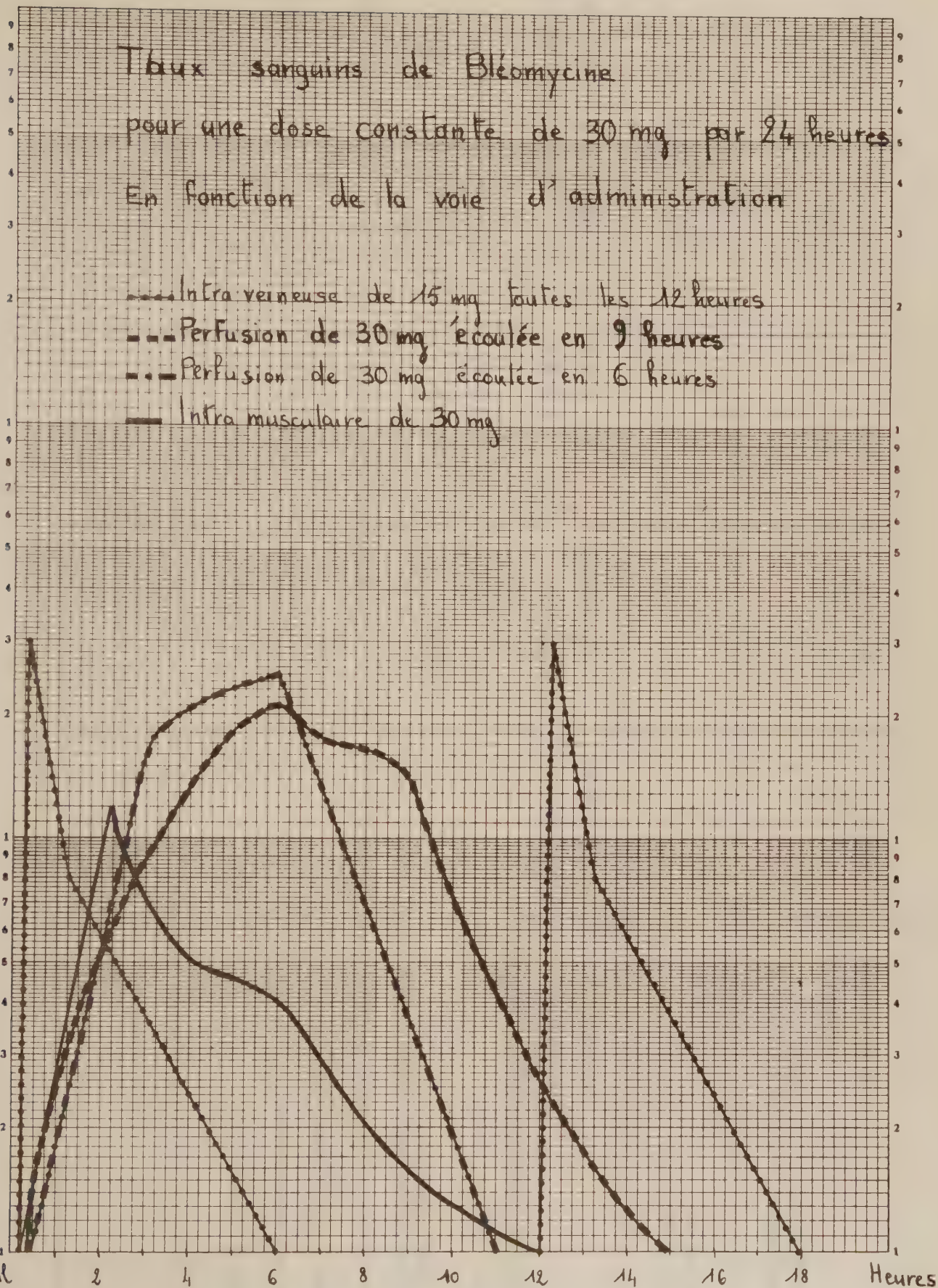
--- Perfusion de 30 mg écoulee en 6 heures

— Intra musculaire de 30 mg

10
mcg/ml

1

0,1
mcg/ml



- TABLEAU RECAPITULATIF GENERAL -

	GROUPE N° 1 2 IV x 15 mg	GROUPE N° 2 4 IV x 7,5 mg	GROUPE N° 3 Perf. 30mg en 6 Heures	GROUPE N° 4 Perf. 30 mg en 9 Heures	GROUPE N° 5 IM de 30 mg
Nombre de Sujets	9	14	10	3	5
Nombre d'études complètes	9	19	10	6	7
Taux maximum activité inhibitrice (valeur moyenne)	2,75 mcg/ml	2 mcg/ml	2,4 mcg/ml	2,33 mcg/ml	1,15 mcg/ml
Valeurs extrêmes dans chaque groupe minimum maximum	2,5 mcg/ml 3,2 mcg/ml	1 mcg/ml 2,3 mcg/ml	0,7 mcg/ml 5 mcg/ml	1;7 mcg/ml 3 mcg/ml	1 mcg/ml 1,3 mcg/ml
Temps écoulé entre 0 et le taux maximum	11 ' 5	11 ' 5	380 '	380 '	107 '
Durée pendant laquelle l'activité est supérieure à 0,5 mcg/ml par injection par 24 heures	130 ' 260 '	20 ' 80 '	280 ' 280 '	480 ' 480 '	215 ' 215 '

- C O N C L U S I O N S -

L'étude quantitative de la Bléomycine sanguine et urinaire a été effectuée chez 33 malades atteints de tumeurs solides variées selon la méthode bactériologique décrite par Fujita et modifiée par nous.

La modification que nous décrivons ici consiste en un artifice destiné à augmenter sa sensibilité.

Ces dosages ont été pratiqués dans le but de comparer 5 modalités différentes d'administration de 30 mg de Bléomycine par 24 heures soit :

- 2 injections intra-veineuses par 24 heures
- 4 injections intra-veineuses par 24 heures
- 1 perfusion intra-veineuse prolongée de 6 heures par 24 heures
- 1 perfusion intra-veineuse prolongée de 9 heures par 24 heures
- 1 injection intra-musculaire par 24 heures

La comparaison des résultats nous montre que :

- Les concentrations sériques maximas sont les plus élevées par la technique comportant 2 injections intra-veineuses par 24 heures.
- Cette technique donne les résultats les plus fidèles et la durée pendant laquelle des concentrations élevées (supérieures à 0,5 mcg/ml) persistent dans le sérum, est par 24 heures, similaire à celle obtenue lors d'une perfusion prolongée de 6 heures.

Ces arguments nous ont conduits à préférer cette attitude thérapeutique. De plus, les dosages urinaires confirment la rapidité d'excrétion de la Bléomycine, nous avons associé de façon systématique une restriction hydrique qui engendre une majoration des taux sanguins du produit.

- DEUXIEME PARTIE -

-:-:-:-:-

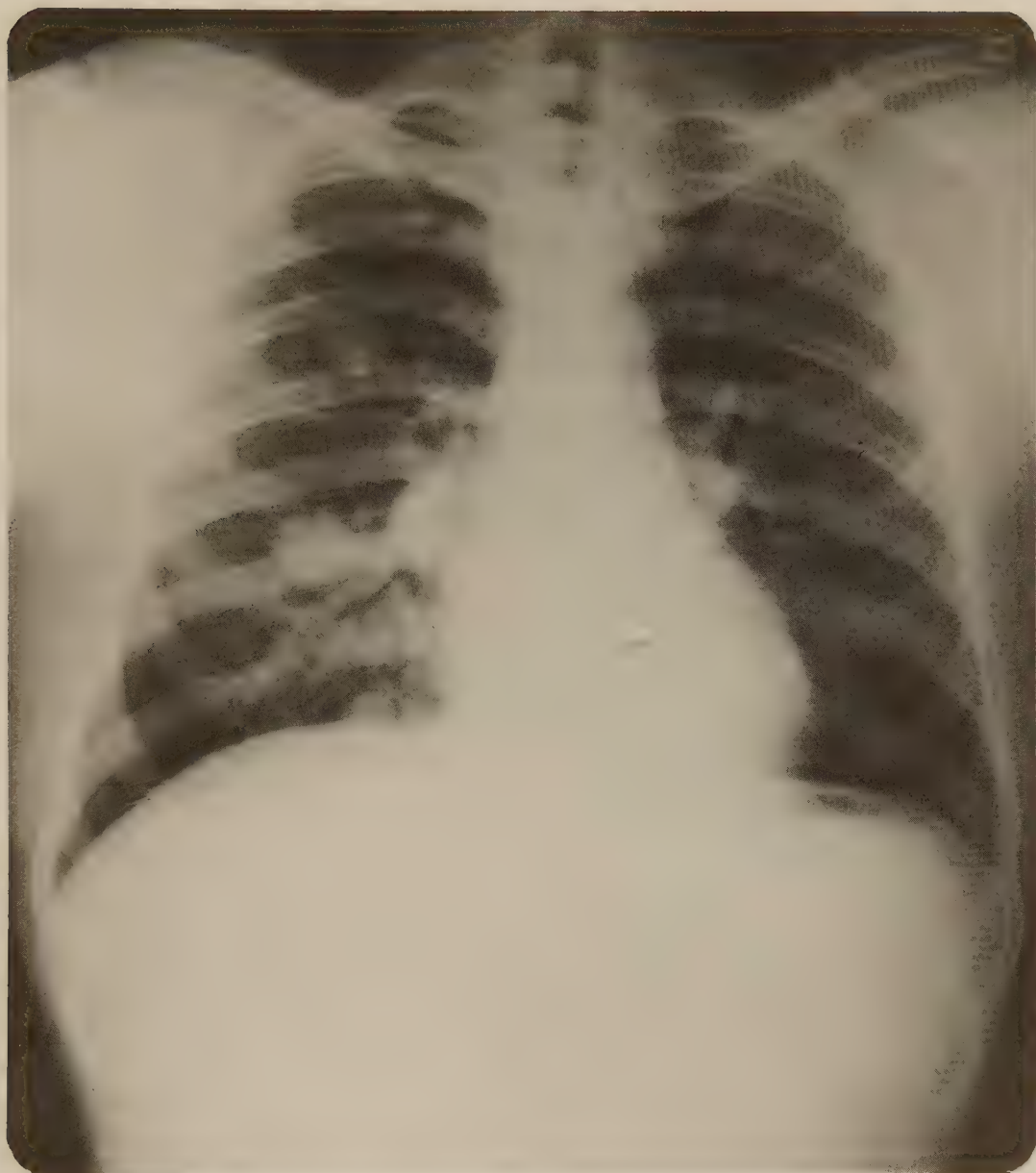
- ETUDE DES RESULTATS CLINIQUES -

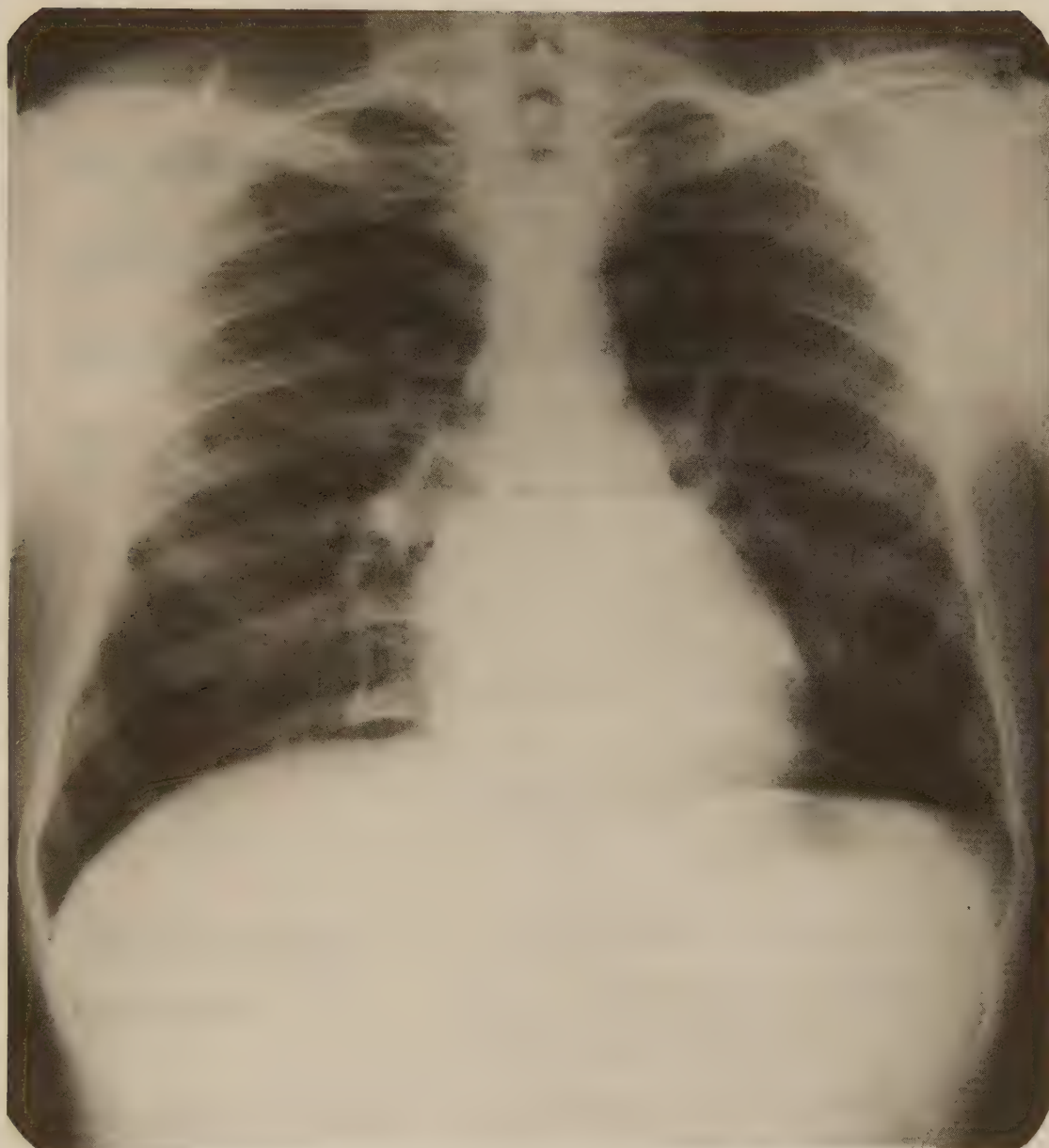
-:-:-:-:-

TUMEURS TESTICULAIRES

DOUZE CAS

-:-:-:-





QUINZE JOURS DE TRAITEMENT PAR LA BLEOMYCINE
SEPARANT CES DEUX RADIOS

Référence : DEL 08/ 69.0780 PR

Age : 32 ans

Sexe : Masculin

Diagnostic : CHORIOCARCINOME TESTICULAIRE

Acte chirurgical : Castration droite - Date : décembre 1968

Traitement par irradiation : Néant

Temps de latence avant l'apparition de la première métastase : 5 mois

Localisations métastatiques :

1°) Ganglionnaire : curage lombo-aortique droit

2°) Pulmonaires

CHIMIOOTHERAPIE

- PREMIER TRAITEMENT : Février 1969 à Juin 1969

- Protocole : LI (METHOTREXATE - DEGRANOL - ACTINOMYCINE D)
Cinq cures successives.

- Résultat : Objectif : - négativation de la prolanurie
- mais apparition de métastases pulmonaires
Subjectif : - disparition des douleurs lombaires

- Toxicité : Hématologique

- DEUXIEME TRAITEMENT : Juillet 1969 après reprise évolutive

- Protocole : FLUORO 5 URACILE - NATULAN - VELBE

- Résultat : Objectif :
 - évolution des métastases pulmonaires
 - apparition d'une hépatomégalie
 - augmentation des gonadotrophines chorioniques urinaires.
- Subjectif :
 - Nul
 - fléchissement de l'état général
- Toxicité : Hématologique sévère.

- QUATRIEME TRAITEMENT : Septembre 1969

Devant la croissance rapide des opacités pulmonaires, la majoration de la prolanurie B (500 UL) et l'hépatomégalie, on entreprend une cure de :

- FLURO 5 URACILE 1g par jour
 - BLEOMYCINE 30 mg par jour
-) pendant douze jours
)

- Résultat : Objectif :
 - au 12° jour, les métastases pulmonaires commencent à régresser.
 - au 21° jour, elles sont toutes effacées.
 - la prolanurie est de nouveau négative
 - la polypnée a disparu
- Subjectif : remontée spectaculaire de l'état général.
- Toxicité :
 - alopecie totale pendant 1 mois,
 - dermographisme cutané, pigmenté brunâtre définitif.
 - numération globulaire inchangée.

- Résultat maintenu jusqu'en Décembre 1969 (soit plus de 2 mois), à cette date apparition d'un nodule dans le champs pulmonaire droit, raison pour laquelle est repris un traitement par la BLEOMYCINE (30 mg par jour pendant 5 jours, dose totale : 150 mg), inefficace cette fois l'image parenchymateuse restant identique .

- JANVIER 1970 : La radiographie du thorax reste stable pendant que les taux des gonadotrophines chorioniques urinaires se positive de nouveau à 100.
- Protocole : Perfusion unique de 30 mg de Bléomycine en 6 heures.

- Résultat : Négativation des Prolans B.
- Toxicité : Aucun signe de toxicité n'est apparu, seul le dermographisme persiste.

- MARS 1970 : Tentative d'irradiation du nodule pulmonaire (3000 rads en 15 jours) : ECHEC.
Etat général toujours excellent, prise de poids de 12 kilos en 5 mois.

- MAI 1970 : Apparition d'un second nodule pulmonaire.
Reprise de la Bléomycine à raison de 4 injections intra-veineuses directes de 7,5 mg par jour pendant 4 jours (dose totale : 120 mg).

- Résultat : = Flambée métastatique non stoppée.
 - Lacher de ballon bilatéral.
 - Prolanurie positive à 2000 U.L.
- Toxicité : Nulle.

- JUIN 1970 : Devant l'échec de cette thérapeutique, le traitement est modifié.

- CINQUIEME TRAITEMENT : V.M. 26 (agent inhibiteur de la mitose) à raison de 50 mg par jour pendant 5 jours.
- Résultat :
 - Stabilisation des images pulmonaires .
 - Prolanurie B positive à 1000 U.L.

- AOUT 1970 : Reprise du V.M. 26 selon le même protocole.

- SEPTEMBRE 1970 : Reprise évolutive pulmonaire pendant que l'hépatomégalie augmente cliniquement. On reprend la Bléomycine associée au Fluoro 5 uracile à raison de :
 - FLUORO 5 URACILE : 1 g par jour en 2 perfusions
 - BLEOMYCINE : 30 mg par jour en 2 intra-veineuses
 - Traitement effectué pendant 10 jours auxquels on fait succéder 4 jours de Méthotrexate en 4 injections sous-cutanées (dose totale : 40 mg) .

- Résultat : Objectif : régression considérable mais non totale
des métastases pulmonaires à 80 %
- Toxicité :
 - Alopecie complète
 - Dermographisme au niveau du thorax
 - Apparition d'une infiltration cutanée type de cartonnage au niveau des membres inférieurs et de l'abdomen, celle-ci est gênante pour la mobilisation, mais non douloureuse.
 - Stomatite importante (liée également au Méthotrexate) ayant entraîné une perte de poids de 6 kilos, repris en 15 jours.
- NOVEMBRE 70 : Stabilisation de la maladie mais Prolanurie positive à 1000 UL.
 - METHOTREXATE : 10 mg par jour en 4 injections sous-cutanées pendant 4 jours.
- Résultat : Objectif : Nul , métastases pulmonaires inchangées
Gonadotrophines chorioniques urinaires positives à 1000.
Subjectif : Nul
- Toxicité : Nulle
- DECEMBRE 70 : La Prolanurie toujours très élevée (positive à 1000 UL , négative à 5000 UL), nous fait entreprendre un nouveau traitement . Le malade ayant eu de nombreuses chimiothérapies, nous utilisons la Mithramycine qu'il n'a jamais reçu encore.
 - MITHRAMYCINE : 4 mg par jour en 2 perfusions intra-veineuses tous les 2 jours pendant 7 jours.
(D.T. 14 mg)
- Résultat : Objectif : Désinfiltration cutanée de l'ordre de 60 %, mais explosion des métastases pulmonaires 15 jours plus tard avec épanchement pleural hémorragique dont le taux d'antigènes embryonnaires est très élevé.
Subjectif : Nul
- Toxicité : Somnolence, sueurs profuses, nausées

- JANVIER 1971 : Devant cette aggravation qui entraîne une insuffisance respiratoire aigue avec retentissement cardiaque et effondrement de l'état général, nous décidons de remettre ce malade sous "BLEOMYCINE". La désinfiltration cutanée concomitante de la cure de Mithramycine nous permettait ce traitement. L'épanchement pleural a été évacué pendant cette cure.
- BLEOMYCINE : 30 mg par jour en 2 injections intra-veineuses pendant huit jours.
- (Dose totale : 240 mg)
- Résultat : Objectif : Amélioration radiologique relativement faible, par contre, l'épanchement pleural droit ne se reproduit pas. Disparition de la tachyarythmie et de l'orthopnée, amplitude respiratoire retrouvée.
- Subjectif : Etat général
- Appétit
- Toxicité : - Stomatite, anusées
- Rush cutané sur l'ensemble du corps mis à part le Thorax et la Face (type maculeux)
- Hydrocèle passager
- Alopécie
- Réapparition de la sclérose conjonctive sous-cutanée.
- FEVRIER 1971 : Sans attendre le résultat définitif de la dernière cure de "BLEOMYCINE", l'état hématologique le permettant, nous avons entrepris une nouvelle chimiothérapie.
- B.C.N.U. 160 mg en perfusion intra-veineuse à gros débit tous les six jours (Dose totale : 320 mg)
- A.R.A.C. (Cytosine Arabinosine) en perfusion intra-veineuse 80 mg tous les jours pendant quatre jours (Dose totale : 320 mg).

Le traitement a été bien supporté, nous ne pouvons à ce jour apprécier le résultat, le malade est sorti de l'Hôpital.

- MARS 1971 :

Le malade rentre de nouveau à l'Hôpital, mais cette fois dans un état catastrophique. Toute tentative thérapeutique devient illusoire. Le malade entre dans le coma et meurt le 18 mars 1971, par envahissement tumoral pulmonaire.

La dose totale de "BLEOMYCINE" reçue a été de 1,410 grammes en quatorze mois, jusqu'à cette dernière aggravation, le malade vivait normalement et travaillait à mi-temps.

- Epreuves fonctionnelles respiratoires :

- Pour 600 mg de BLEOMYCINE le déficit est de 10%
- Pour 1 g de BLEOMYCINE le déficit est de 30%

N.B. :

Les dosages de gonadotrophines chorioniques urinaires sont effectués par le Professeur JAYLE

Laboratoire d'Hormonologie
26, boulevard Brune - PARIS 14°

Polans B

Unité Lapins

DEL ...
08 69 04 80

Courbe de Polans B en fonction du Temps

5000

500

50

5

12
1968

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

Temps
en
Mois

LI

LI

LI

LI

LI

LI

5FU

Natuf.

Verbe

Activo

5FU

BLM

BLM

BLM

1970

VM₂₆

VM₂₆

VM₂₆

BLM

MTX

MTX

MTX

MTX

MTX

MTX

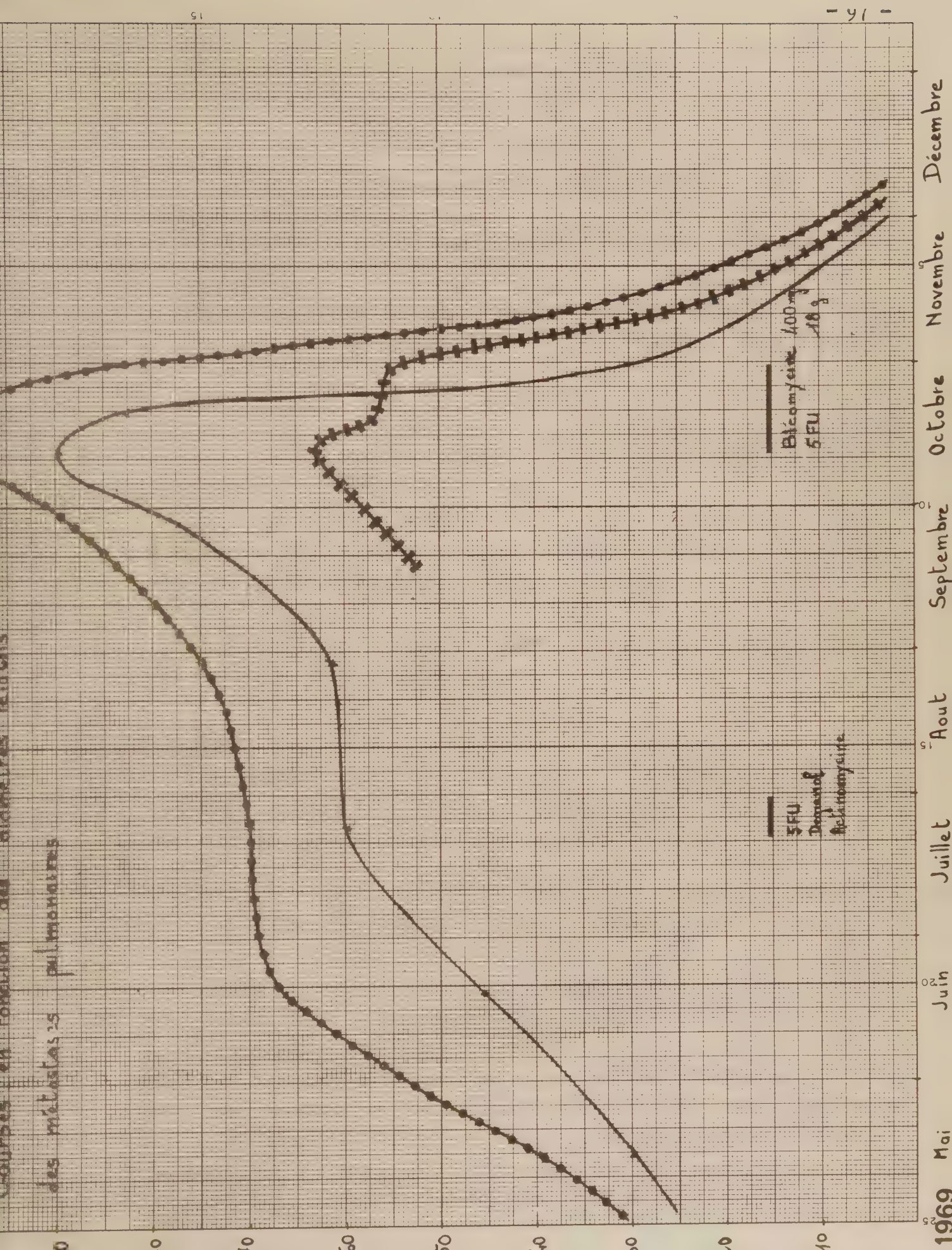
MTX

MTX

MTX

MTX

das Verhältnis zu anderen



EVOLUTION DES METASTASES PULMONAIRES SOUS TRAITEMENT

La mesure des métastases pulmonaires est effectuée selon des conditions techniques rigoureuses :

- Les mêmes constantes radiologiques sont exigées pour chaque cliché.
- La distance du tube au malade doit être identique.
- Il est souhaitable que ce soit le même manipulateur qui effectue tous les clichés.

Pour éliminer au maximum les causes d'erreur, nous avons photographié les radiographies pulmonaires, puis nous les avons projetées sur un écran afin d'obtenir un cliché de 1m de côté.

La mesure du corps vertébral de la 7° vertèbre cervicale à travers la clarté trachéale permet de ramener toutes les radiographies aux mêmes dimensions par l'intermédiaire d'un objectif réglable.

L'évolution de la taille des métastases pulmonaires renseigne sur l'efficacité des traitements effectués.

- CRITIQUES :

Les phénomènes inflammatoires, le stroma de la tumeur, la nécrose font varier de façon considérable les dimensions des métastases pulmonaires, sans qu'il soit possible d'apprécier ces causes d'erreur.

A partir d'une radiographie on apprécie les dimensions d'une opacité, c'est à dire une différence de densité et non les limites exactes de la tumeur.

Cependant, lorsque plusieurs métastases pulmonaires dont les dimensions sont de 10 cm sur la radiographie projetée, se réduisent au point qu'elles ne sont plus visibles 15 jours plus tard. Si pendant ce temps, une chimiothérapie a été effectuée, et si les signes cliniques et biologiques (gonadotrophines chorioniques urinaires) se normalisent, il semble que nous sommes en droit de considérer cette courbe comme représentative de l'évolution de la maladie.

Référence : THO 08/ 69.0665 SP

Age : 34 ans

Sexe : Masculin

Diagnostic : CHORIOCARCINOME TESTICULAIRE

Acte chirurgical : Castration - Date : Janvier 1967

Traitement par irradiation : Cobalt 6000 rads - Dtae : Février 1967

Temps de latence avant l'apparition de la première métastase : 11 mois

Localisations métastatiques :

- 1°) Ganglionnaires : - ganglion sus-claviculaire - traitement par Cobalt
- ganglion lombo-aortique - traitement par Cobalt
-

CHIMIOThERAPIE

- PREMIER TRAITEMENT : (mars - juin 1969)

- Protocole : LI (METHOTREXATE - DEGRANOL - ACTINOMYCINE D)

- Résultat : Objectif : nul, état stationnaire

Subjectif : diminution des douleurs

- Toxicité : Hématologique

Stomatite

- DEUXIEME TRAITEMENT : (Juillet 1969)

Abandon du protocole LI devant une poussée évolutive se manifestant par : - l'apparition de métastases pulmonaires.

- une augmentation de la prénurie

Et la pauvreté médullaire due aux chimiothérapies antérieures.

- Protocole : FLUORO - 5 URACILE - METHOTREXATE

- Résultat : Objectif : négativation des Prolans

Subjectif : diminution des douleurs

- TROISIEME ET QUATRIEME TRAITEMENT : Août - Octobre 1969

Changement de protocole en raison de :

- l'augmentation de volume et de nombre des métastases pulmonaires,
- réapparition de la prolanurie.

- Protocole : ACTINOMYCINE - PROGESTERONE : ECHEC
LEUOCRISTINE : ECHEC

- CINQUIEME TRAITEMENT : (septième protocole chimique) Octobre 1969

- Protocole : BLEOMYCINE 25 mg par jour pendant onze jours.

Dose totale : 275 mg en perfusions intra-veineuses de 25mg

- Résultat : Objectif : Effacement des métastases pulmonaires amorcé dès le huitième jour du traitement se poursuivant pendant trois semaines.

Subjectif : Disparition des douleurs
Remontée spectaculaire de l'état général avec prise de poids de plusieurs kilos.

Toxicité : Dermographisme à type de flagellations
Stomatite
Erythème des paumes des mains + phlyctène
Alopécie complète
Ces signes s'exacerbent pendant les trois semaines du traitement.

- NOVEMBRE 1969 :

Réapparition de deux nodules sur la radio du thorax,
Positivité des Prolans.

- Protocole : BLEOMYCINE à la dose de 30 mg en perfusion intra-veineuse de six heures pendant cinq jours.

Dose totale : 150 mg

- Résultat : Objectif : Effacement des métastases pulmonaires

Subjectif : Nul

Toxicité : Nulle

- DECEMBRE 1969 :

Réapparition de quatre nodules parenchymateux
Reprise de la BLEOMYCINE à la dose de 30 mg par jour,
en perfusion intra-veineuse pendant cinq jours.

- Résultat : Objectif : diminution des nodules qui persistent
 Subjectif: Echec : persistance des douleurs
 chute de poids
 asthénie

- JANVIER 1970 :

Reprise de la BLEOMYCINE selon le même protocole car
état stationnaire.

- Résultat : Nul

- Toxicité : - exacerbation des signes cutanés
 - pigmentation hyperkératose
 - induration dermique cartonnée des membres inférieurs et de
 l'abdomen.

- FEVRIER 1970 :

Apparition d'une hépatomégalie.

- Protocole : BLEOMYCINE 30 mg intra-musculaire deux fois par semaine.

- Résultat : Echec : augmentation des métastases hépatiques et
 pulmonaires.

- SIXIEME TRAITEMENT : FLUORO 5 URACILE associé à la BLEOMYCINE

- Résultat : ECHEC COMPLET.

- SEPTIEME ET HUITIEME TRAITEMENTS : Mars 1970

- Protocole : (Hormonothérapie par progestatifs de synthèse à forte dose.
 Echec { V.M. 26 à la dose de 50 mg par jour pendant cinq jours.
 - Une crise de dyspnée aigue entraîne le décès du malade en Avril 1970.

Référence : LAV 08/69.7655 AT

Age : 32 ans

Sexe : Masculin

Diagnostic : TERATOME TESTICULAIRE AVEC PARTICIPATION CHORIONIQUE

Acte chirurgical : Castration - Date : Novembre 1969

Traitement par irradiation :

Temps de latence avant l'apparition de la première métastase : 2 mois

Localisations métastatiques :

1°) Pulmonaires : lacher de ballon bilatéral

2°) Ganglionnaires

3°) CUTanées

CHIMIOThERAPIE

- PREMIER TRAITEMENT : Novembre 1969

- Protocole : BLEOMYCINE

Deux perfusions de 15 mg par jour pendant quinze jours,

Dose totale : 450 mg

- Résultat : Objectif : Diminution des adénopathies

Stabilisation des nodules parenchymateux
pulmonaires.

Subjectif : Remontée de l'état général,

Toxicité : Réaction fébrile à 39°

- DEUXIEME CURE : Décembre 1969

Reprise évolutive de toutes les m"tastases signalées ci-dessus avec apparition d'une hépatomégalie.

Reprise de la BLEOMYCINE à raison de 30 mg par jour en deux perfusions intra-veineuses pendant cinq jours, dose totale : 150mg.

- Résultat : Objectif : régression des adénopathies
diminution de l'hépatomégalie
amélioration des images radiologiques

Subjectif : chute de poids

Toxicité : néant

On peut admettre que la poussée évolutive a été stoppée.

- DEUXIEME TRAITEMENT : Janvier 1970

Reprise évolutive avec accroissement de lhépatomégalie,
ceci impose le changement de protocole chimique en associant le
FLUORO 5 URACILE à la BLEOMYCINE.

- BLEOMYCINE : 30 mg par jour
 - FLUORO 5 URACILE 1g/jour
- } pendant 7 jours

- Résultat : ECHEC

Croissance des métastases pulmonaires et de l'hépatomégalie

- TROISIEME TRAITEMENT : Février 1970

Protocole LI - METHOTREXATE - DEGRANOL - ACTINOMYCINE D

Apparition d'un ictère avec poussée évolutive très rapide,
et effondrement de l'état général.

- QUATRIEME TRAITEMENT : Mars 1970

Protocole : FLUORO 5 URACILE seul

- Résultat : ECHEC

Insuffisance hépatique avec ictère terminal.

Référence : GUI 08/69.8021 KZ

Age : 22 ans

Sexe : Masculin

Diagnostic : DYSEMBRYOME TESTICULAIRE

Acte chirurgical : Casration - Date : Mai 1969

Traitement par irradiation : Cobalt - Date : Juin 1969 - Dose : 6000 rads.

Temps de latence avant l'apparition de la première métastase : 2 mois

Localisations métastatiques :

- 1°) Pulmonaire ----- Lacher de ballon bilatéral ;
- 2°) Ganglionnaire
- 3°) Hépatique

CHIMIOThERAPIE

- PREMIER TRAITEMENT : Juillet à Décembre 1969

- Protocole : THIOTEPA - METHOTREXATE - RUFOCROMOMYCINE - VELBE

- Résultat : Objectif : nul , poussée évolutive non stoppée.

- Subjectif : effondrement de l'état général.

- DEUXIEME TRAITEMENT : Décembre 69

- Protocole : BLEOMYCINE à raison de 30 mg/ jour en deux perfusions pendant quinze jours.

- Résultat : Objectif : au sixième jour du traitement les métastases pulmonaires qui étaient en croissance très rapide se sont stabilisées.

Malheureusement le malade décède par asphyxie et collapsus.

VERIFICATION ANATOMIQUE

- Numéro : 10 45 74
- Macroscopie : Macro-nodules disséminés dans tout le parenchyme pulmonaire.
A la coupe : nodules nécrotiques mais très sarcomateux, certains plus anciens sont en voie de rétraction avec des aspects en coque vide.
- Microscopie : Les nodules tumoraux sont très nécrotiques avec persistance de petites plages où les cellules tumorales sont reconnaissables.

Subjectif : Reprise de l'état général et de l'appétit.

- Toxicité : Stomatite.

- Nouvelle poussée évolutive cinq semaines après l'arrêt du traitement :
- BLEOMYCINE : 30 mg/ jour pendant cinq jours, dose totale : 150 mg
- Résultat : Diminution des métastases qui persistent.

- Nouvelle reprise évolutive en Janvier 1970 :
- BLEOMYCINE : 30 mg/ jour pendant cinq jours, dose totale : 150 mg
- Résultat : Stabilisation .

- Nouvelle poussée en Février 1970 :
- BLEOMYCINE : 1/2 ampoule toutes les six heures (7,5mg) pendant quatre jours, dose totale : 120 mg
- Résultat : Diminution des métastases pulmonaires,
Diminution de la dyspnée.

- Traitement d'entretien en Mars 1970 :
- BLEOMYCINE : Deux ampoules (30 mg) par semaine, dose totale : 60 mg
- Résultat : Echec : croissance des opacités pulmonaires.

- BLEOMYCINE : 30 mg en perfusion)
- FLUORO 5 URACILE : 1 g en perfusion } pendant 4 jours , Dose totale : 120mg
- Résultat : Très légère amélioration radiologique.

- AVRIL 1970 : une dyspnée aigue entraine le décès.

Référence : LIA 08/68.7668 EB

Age : 30 ans

Sexe : Masculin

Diagnostic : DYSEMBRYOME TESTICULAIRE

Acte chirurgical : Castration - Date : Octobre 1967

Traitement par irradiation : Cobalt - Date : Novembre 1967

Temps de latence après l'apparition de la première métastase : 9 mois

Localisations métastatiques :

- 1°) Pulmonaire ----- traitement : lobectomie inférieure gauche
2°) Ganglionnaire ----- traitement : curage chirurgical
-

CHIMIOOTHERAPIE

- PREMIER TRAITEMENT : Janvier 1969.

- Protocole : FLUORO 5 URACILE - NATULAN, dose d'attaque pendant 16 jours, puis traitement d'entretien une fois par semaine pendant cinq semaines. A ce moment le malade contracte une hépatite virale.

- Résultat : Objectif : Nul
Subjectif : conservation de l'état général
Toxicité : nulle

Reprise du protocole d'attaque FLUORO 5 URACILE - NATULAN pendant 13 jours, suivi d'un traitement hebdomadaire jusqu'en Octobre 1969 où apparaît une atélectasie par obstruction de la bronche principale gauche traitée par Cobalthérapie et Corticothérapie.

- DEUXIEME TRAITEMENT : Décembre 69 - Janvier 70

- Modification du protocole compte-tenu :

- d'une poussée évolutive hépatique importante et rapide
(sans Fluoro 5 Uracile)
- d'un accroissement de la dyspnée avec élargissement du médiastin.
- d'un fléchissement sensible de l'état général.
- BLEOMYCINE 30 mg par jour en une perfusion de six heures pendant 10 jours - Dose totale : 300mg

- Résultat : Objectif : radio thorax inchangée
diminution clinique de l'hépatomégalie
Subjectif : amélioration nette de l'état respiratoire
et de l'état général.
Toxicité : stomatite

Quinze jours plus tard reprise évolutive sévère avec accroissement de la dyspnée, de l'hépatomégalie. Effondrement de l'état général, **apparition** d'une phlébite qui entraîne une embolie pulmonaire terminale.

VERIFICATION

- Microscopie

- Poumon gauche : parenchyme très congestif avec des plages véritablement infarctiques.
Plages tumorales la plupart du temps totalement nécrosées
- Ganglions latéro-oesophagiens : entièrement occupés par des lésions tumorales finement papillaires avec d'importants remaniements nécrotiques.
- Foie : Métastases nécrosées.

Référence : TRI 08/70 70 31 ZE

Age : 28 ans

Sexe : Masculin

Diagnostic : Choriocarcinome du testicule gauche.

Acte chirurgical : On renonce à la castration étant donné l'existence d'un lacher de ballons pulmonaires.

Temps de latence avant l'apparition de la première métastase : Nul.

Localisations métastatiques :

1°) Pulmonaire

2°) Ganglionnaire Lomboaortique gauche

CHIMIOThERAPIE

- SEPTEMBRE 1970 :

Devant le très mauvais pronostic de cette tumeur dû à l'envahissement metastatique pulmonaire ainsi qu'un taux de gonadotrophines chorioniques urinaires supérieur à 50000 UL on entreprend une chimiothérapie par :

BLEOMYCINE 30 mg par jour en 2IV pendant 10 jours suivi de:
4 jours de 1, association :

METHOTREXATE 8 mg p r jour en 4 sous cutanee

ACTINOMYCINE 500 mcg par jour en 2 IV

Resultat : Objectif:

Poussée évolutive non stabilisée

PROLAN B positif à 20 000 UL

SUBjectif :

Amélioration de la dyspnée

Toxicité :

Nulle

-NOVEMBRE 70

Etat général conservé mais dyspnée croissante

La Bleomycine n'ayant entraîné aucune amélioration , la thérapeutique est modifiée :

MITOMYCINE 36 mg en 4 jours

-Résultat :

ECHEC

Le malade est décédé le 15 Novembre dans un tableau d'asphyxie aigue

VERIFICATION ANATOMIQUE

Celle ci montre l'existence d'un envahissement tumoral au niveau

- des poumons
- du foie
- des reins
- des surrénales
- des os
- des ganglions lombo aortiques

Toutes ces métastases sont très remaniées par une nécrose importante ne respectant qu'une couronne périphérique.

Référence : GUI 08 / 70 . 45 38 LL
Age : 38 ans
Sexe : Masculin

Diagnostic : CARCINOME TROPHOBLASTIQUE.

Acte chirurgical : En septembre 1968, diagnostic d'orchite
Suivi d'irradiation sur la région
pelvienne et lomboaortique. (dose
non précisée).

En Juin 1969, Castration - diagnostic de dysembriome.

Temps de latence avant l'apparition de la première métastase : Un an.

Localisation métastatique :

Pulmonaires.

CHIMIOThERAPIE

- PREMIER TRAITEMENT : Juin 1970

Devant d'énormes masses métastatiques pulmonaires (diamètre 10 cms) et une prolanurie positive à 5 UL, on entreprend une chimiothérapie par :

Protocole : BLEOMYCINE 30 mg en deux intra-veineuses par jour pendant dix jours.

Résultat : Diminution nette mais incomplète et transitoire des métastases pulmonaires. Prolans inchangés.

Août 1970

Protocole : BLEOMYCINE 30 mg/jour en deux intra-veineuses pendant dix jours.

Résultat : Diminution du diamètre des métastases pulmonaires qui persistent.

Toxicité : Alopécie.

Septembre et Octobre 1970

Reprise de la BLEOMYCINE selon le même protocole mais suivie d'ACTINOMYCINE 500 g/jour pendant quatre jours associé au METHOTREXATE 10 mg par jour en quatre sous-cutanées.

Résultat : Aspect radiologique inchangé

Prolans négatifs à 5 UL

Toxicité : Stomatite plus Alopécie.

Décembre 1970

Le malade reste dans un état stationnaire. Tant au point de vue chimique que Radiologique.

Ayant reçu une dose totale de BLEOMYCINE de 900 Mg , nous cessons ce traitement.

Il reçoit une chimiothérapie par METHOTREXATE - ACTINOMYCINE, qui est faite par son Médecin traitant.

Ce traitement est bien supporté, la maladie ne semble plus évolutive pour le moment.

Référence : COR 08 / 70 . I3 60 X G
Age : 22 ans
Sexe : Masculin

Diagnostic : DYSEMBRYOME TESTICULAIRE.

Acte chirurgical : Castration en Février 1970.

Apparition simultanée de métastases pulmonaires (lacher de ballons)
de métastases ganglionnaires (lymphographie)
de métastases hépatiques

CHIMIOOTHERAPIE

- PREMIER TRAITEMENT : Février 1970

Protocole: BLEOMYCINE 30 mg en une perfusion de six heures, suivie de quatre jours de 5 FLUORO URACILE à raison de deux perfusions de 500 mg. Sixième jour, nouvelle perfusion de BLEOMYCINE.

Résultat : Objectif : Nettoyage radiologique complet quinze jours après le fin du traitement.

Subjectif : Reprise de l'état général.

Toxicité : Nulle.

A noter qu'à la fin du traitement, le malade a présenté un phénomène thrombo-embolique qui a nécessité son transfert dans un service de réanimation cardio-vasculaire.

Mars 1970

Protocole: Perfusion unique de 30 mg de BLEOMYCINE car en un mois quelques opacités parenchymateuses sont réapparues.

Résultat : Nul.

Avril 1970

Devant une nouvelle poussée évolutive au niveau des parenchymes pulmonaires et hépatiques, on reprend le premier traitement.

Protocole : BLEOMYCINE 30 mg en perfusion de six heures, suivie de 5 FLUORO URACILE 1g/ jour pendant quatre jours, puis nouvelle perfusion de 30 mg de BLEOMYCINE.

Résultat : Stabilisation des images pulmonaires.

Toxicité : Nulle.

- DEUXIEME TRAITEMENT : Mai 1970

Devant la persistance des métastases pulmonaires, changement de chimiothérapie.

Protocole : ACTINOMYCINE D 500 mcg par jour pendant cinq jours.
METHOTREXATE 7 mg en quatre sous-cutanées pendant trois jours

Résultat : Echec.

Le malade ne s'est pas représenté pour la poursuite du traitement, et nous l'avons perdu de vue.

Référence : FAI 08/70 . 3I 83 EX

Age : 3I ans

Sexe : Masculin

Diagnostic : CARCINOME EMBRYONNAIRE (Prolans négatifs)

Acte chirurgical : Castration droite en Février 1970.

Irradiation : Mars - Avril 1970 - Sous-diaphragmatique 4 000 rads (Co 60)
- Région ilio-scrotale.

Persistance d'une masse abdominale de 10 x 6

Curage lombo aortique : 2 gg envahis sur I3 (Juin 1970)

Temps de latence avant l'apparition de la première métastase : Six mois.

Localisation métastatique : Pulmonaires.

Les métastases ayant doublées de volume en un mois, une irradiation d'épreuve sur ces opacités est effectuée (1 000 rads).

CHIMIOOTHERAPHIE

- PREMIER TRAITEMENT : Octobre 1970

L'irradiation étant un échec, on entreprend une chimiothérapie
par :

Protocole : BLEOMYCINE 30 mg/jour en deux intra-veineuses pendant dix jours
suivie d'ACTINOMYCINE 500 Mcg/jour pendant quatre jours associé
au METHOTREXATE 10 mg/jour en quatre sous-cutanées pendant
quatre jours.

Résultats : Objectif : Disparition radiologique des métastases pulmonaires.
Subjectif : Remontée de l'état général objectivée par la prise

Toxicité : Stomatite
Alopécie totale.

- DEUXIEME TRAITEMENT : Décembre 1970

Chimiothérapie d'entretien par : ACTINOMYCINE 500 mcg/j en deux
intra-veineuses associé au
METHOTREXATE 10 mg/j en quatre
sous-cutannée pendant quatre jours

Traitement bien supporté.

Pas de réapparition des métastases pulmonaires.

Janvier 1971

Deuxième cycle d'entratien, selon le même protocole.

Traitement bien supporté.

- TROISIEME TRAITEMENT : Février 1971

Réapparition des deux opacités pulmonaires. Ce qui nous fait
arrêter l'ACTINOMYCINE - METHOTREXATE, remplacé par 5 FLUORO URACILE 1g/j en
deux perfusions.

NATULAN 250 mg/j en deux intra-veineuses jusqu'à toxicité avec
injection de 10 mg de VELBE tous les sept jours.

Lorsque nous écrivons ces lignes le malade est encore en cours
de traitement.

Référence : LEI 08/ 70.5321 ZF

Age : 18 ans

Sexe : Masculin

Diagnostic : DYSEMBRYOME TESTICULAIRE

Acte chirurgical : Castration - Date : Juin 1970

Irradiation : Néant

Temps de latence avant l'apparition de la première métastase : 0

Localisations métastatiques :

1°) Ganglionnaire

2°) Pulmonaires

CHIMIOThERAPIE

- PREMIER TRAITEMENT -

- Protocole : THIOTEPA - METHOTREXATE - RUFOCHROMOMYCINE - CERUBIDINE

- Résultat : ECHEC

- DEUXIEME TRAITEMENT - Juillet 1970

- Protocole : BLEOMYCINE - 30 mg en 2 injections intra-veineuses de 15 mg pendant 10 jours

- Résultat : Disparition des nodules pulmonaires au huitième jour du traitement.

Diminution des adénopathies , en particulier sus-claviculaire
(de 3cm à 1 cm)

- Subjectif : Remontée de l'état général, prise de poids de 2 kg

- Toxicité : Stomatite.

Résultat remarquablement rapide mais reprise évolutive très précoce.

Trois semaines après la fin du traitement :

- Résultat : Objectif : Ganglion sus-claviculaire (de 1cm à 3 cm)
Quelques nodules dans les deux champs
Subjectif : Remontée de l'état général

- AOUT 1970 -

- Protocole : Reprise de la BLEOMYCINE 30 mg/jour.
- Résultat : Objectif : Ga,glion (de 3cm à 0,5 cm)
Nodules pulmonaires disparus
Subjectif : Nul
- Toxicité : Stomatite
Alopécie
Pigmentation cutanée
Arthralgies
- Cure consolidée par ACTINOMYCINE et METHOTREXATE.
- Trois semaines après reprise évolutive

- TROISIEME TRAITEMENT -

- Protocole : 5 FLUORO URACILE - NATULAN - VELBE jusqu'à toxicité
- Résultat : Objectif : Reprise ganglionnaire
Reprise pulmonaire
Hépatomégalie
Subjectif : Baisse de l'état général
- Toxicité : Hématologique

- SEPTEMBRE - OCTOBRE 1970 -

- Protocole : Reprise de la BLEOMYCINE, à raison de deux intra-veineuses de 15 mg par jour (750 mg)
- Résultat : Fonte spectaculaire des ganglions
Stabilisation pulmonaire
Stabilisation du résultat tentée par METHOTREXATE quatre jours.

DECEMBRE 1970 :

Bien que l'état général soit bien conservé, que les adénopathies soient inchangées, on note, une aggravation des métastases pulmonaires.

QUATRIEME TRAITEMENT : MITHRAMYCINE 25 mg/kg tous les deux jours. Dose totale : 12 mg.

. Résultats : Objectif : Augmentation des métastases pulmonaires.

Subjectif : Amélioration de l'état général.

Toxicité : Nulle.

JANVIER 1971 :

L'état général se dégrade progressivement, on reprend la seule thérapeutique qui a donné un résultat (même s'il n'est que transitoire).

"BLEOMYCINE 30 mg/jour en deux intra-veineuses pendant dix jours.

. Résultats : Objectif : Régression des adénopathies sus-claviculaires et jugulo-carotidiennes.
Diminution des métastases pulmonaires

Subjectif : Excellent. Reprise d'appétit et de poids.

Toxicité : Stries cutanées (flagellations)
Infiltration pariétale de l'hypocondre droit.
Stomatite.

Chez ce malade, nous avons administré, une dose totale de "BLEOMYCINE" de 1 gr. 05.

Ce traitement a permis à trois reprises de faire regresser les métastases, et de rattraper une situation qui semblait fort compromise.

Toutes les autres tentatives thérapeutiques se sont soldées par un échec.

Référence : FAV 08 / 70 . 34 75 KD.
Age : 33 ans
Sexe : Masculin

Diagnostic : TERATOME TESTICULAIRE.

Acte chirurgical : Castration droite en Janvier 1969.

Irradiation : chaine ganglionnaire inguino-scrotale droite et creux sus-claviculaire gauche (6 000 rads)
chaines abdomino-thoraciques(3 000 rads)

Janvier 1969

Temps de latence avant l'apparition de la première métastase : Dix mois.

Localisations métastatiques:

Pulmonaires - Irradiées en octobre 1969
Sommet pulmonaire droit (5 000 rads)
Base poumon gauche (3 000 rads)
Ganglions chaine lombo-aortique
Adénopathies Médiastinales.

CHIMIOOTHERAPIE

- PREMIER TRAITEMENT - Avril 1970

ENDOXAN plus CORTICOTHERAPIE (en ville)
Aggravation des lésions.

- DEUXIEME TRAITEMENT - MAI 1970

BLEOMYCINE : 30 mg/j en deux intra-veineuses pendant quatre jours.
Dose totale : 120 mg

Résultats : Objectif : Nul
Subjectif : Nul
Toxicité : Néant

- JUIN 1970 -

Deuxième cure de BLEOMYCINE 30 mg/j en deux intra-veineuses pendant quatre jours.

Résultat : Nul. Aggravation des lésions pulmonaires.

- JUILLET 1970 -

Troisième cure.

Résultat : Echec, objectivé par la radio du thorax.

Subjectif : Etat général amélioré avec prise de 6 Kilogrammes.

- TROISIEME TRAITEMENT - SEPTEMBRE 1970 -

VM₂₆ 50 mg/j en deux perfusions pendant dix jours.

Résultat : Nul.

Toxicité : Nulle.

- QUATRIEME TRAITEMENT - OCTOBRE 1970 -

5 FLUORO URACILE 1g/j en deux perfusions	} 6 jours
NATULAN 200 mg intra-veineuse	
VELBE le 7ème jour 10 mg	

Aggravation des lésions médiastino-pulmonaires.

Toxicité hématologique.

- CINQUIEME TRAITEMENT - OCTOBRE 1970 -

METHOTREXATE 10 mg/j en quatre sous-cutanées pendant quatre jours.

Résultat: Echec.

Toxicité: Stomatite dysphagie.

Le 21 Octobre, le malade décède dans un tableau d'asphyxie aigue.

VERIFICATION ANATOMIQUE - Docteur BLACHE.

Les deux poumons sont transformés en masses tumorales nodulaires très souvent complètement nécrosées.

Une énorme masse englobant la totalité du médiastin intéressant le péricarde, déviant l'oesophage.

Envahissement métastatique du Foie du rein gauche
de la tête du pancréas

CONCLUSION :

Sur ce type de tumeur 360 mg de BLEOMYCINE (étalés sur deux mois en trois cures) n'ont eu aucune action bénéfique. Toutes les autres tentatives de chimiothérapie ont été des échecs.

- CONCLUSION CONCERNANT LES TUMEURS TESTICULAIRES -

Il est difficile histologiquement d'affirmer, l'existence d'un CARCINO TROPHOBLASTIQUE.

Seuls les dosages hormonaux permettent de savoir s'il existe une sécrétion de gonadotrophines chorioniques urinaires sont en mesure d'assurer le diagnostic.

Etant donné, le rôle prépondérant sur l'évolution de la maladie, du développement de la lignée trophoblastique, lorsque cette lignée est associée à d'autres, c'est elle seule que nous retiendrons.

Nous avons étudié douze tumeurs testiculaires dont huit carcinomes trophoblastiques et quatre tératomes, tous ces malades avaient déjà été traités par castration chirurgicale, puis par curage ganglionnaire ou irradiation ; tous avaient des localisations métastatiques polyviscérales et notamment pulmonaires.

En cas de carcinomes trophoblastiques, nous avons obtenu une régression totale des métastases pulmonaires dans cinq cas sur huit, mais malheureusement dont la durée d'action n'a été que de une semaine à deux mois.

Les doses nécessaires de ELEOMYCINE pour obtenir ce résultat sont importantes, de 250 à 300 mg en une cure de dix jours.

Lorsque nous avons utilisé des doses inférieures soit :

- 2 injections intra-musculaires de 15 mg par semaine
- 1 perfusion intra-veineuse de 30 mg par semaine
- 30 mg par jour en 4 injections intra-veineuses directes pendant 4 jours et par mois.

DYSEMBRYOMES TESTICULAIRES

CHORIO CARCINOMES

Références	Action sur les différentes localisations métastatiques				
	Pulmonaires	Ganglionnaire	Gonadotroph. Chorioniques	Hépatiques	Cutanées
DEL 08/ 69. 0780 PR	+		+	0	
THO 08/ 69.0665	+		+	0	
GUI 08/ 69. 8021 KZ	+	0			
JEG 08/ 69. 4743 TN	+		+		+
LIA 08/ 68. 7668 ED	+	0	0	+	
COR 08/ 70. 1360	+		+	0	
LEI 08/ 70. 5321	+	+	+		
TRI 08/ 70. 7031	+	+	+	0	

T E R A T O M E S

Référence	Pulmonaires	GG médiastinaux	Surrénales	Hépatiques	Cutanées
FAV 08/ 70. 3475 KD	+	0	0	0	
GUI 08/ 69. 8021	0	0	0		
LAV 08/ 69. 7655	+	0		0	+
FAI 08/ 70. 3183	+				

Légende :

0 = aucune action
+ = stabilisation
+ + = régression incomplète

..... et ceci dans le but de consolidation d'une première cure d'attaque, ces doses n'ont pas empêché la reprise évolutive, tandis qu'une nouvelle cure analogue à la première permettait d'effacer de nouveau les métastases pulmonaires.

Il s'agit d'une action retardée : c'est à la fin du traitement que les métastases pulmonaires commencent à se stabiliser, l'effacement total se produit 15 jours à 3 semaines après l'arrêt de la BLEOMYCINE.

Le résultat obtenu après une seule cure se maintient pendant huit jours pour certains malades, un mois le plus souvent et pour d'autres deux mois.

Lorsqu'il a été nécessaire d'effectuer chez certains malades une seconde, puis une troisième cure de BLEOMYCINE à raison de 300 mg en dix jours, les effets obtenus ont été beaucoup moins satisfaisants.

Il n'est pas impossible que s'établisse une résistance de la tumeur vis-à-vis de la BLEOMYCINE en fonction de l'importance de la dose reçue ; cependant, cette résistance reste faible et n'est jamais totale.

La répétition des cures de BLEOMYCINE donne de meilleurs résultats que les cures itératives des autres agents tumoraux utilisés jusqu'à présent.

Par contre, il n'existe pas de résistance croisée entre la BLEOMYCINE et les autres produits utilisés puisque la plupart de nos malades avaient épuisé toutes les ressources thérapeutiques fournies par les drogues classiques avant d'être sensibles à la BLEOMYCINE.

L'action de la BLEOMYCINE est :

- Maxima sur les métastases pulmonaires en lacher de ballons et sur la sécrétion des gonadotrophines chorioniques urinaires, puisque les premières disparaissent radiologiquement, et que les secondes s'annulent.
- Bonne sur les adénopathies et les lésions cutanées métastatiques qui regressent de façon importante (60 à 80%) rarement de façon totale.
- Nulle sur les métastases hépatiques qui continuent à évoluer.

Mais, l'envahissement hépatique étant très fréquent dans ce type de tumeur, il a fallu associer une chimiothérapie par FLUORO 5 URACILE (à raison de 1g par jour en deux perfusions intra-veineuses) chez de nombreux malades (cf. observations).

L'association FLUORO-5-URACILE - BLEOMYCINE a été bien supportée et n'a entraîné aucune toxicité particulière.

Par contre, l'association de la BLEOMYCINE avec le METHOTREXATE potentialise les stomatites.

MELANOSARCOMES

TROIS CAS

-:-:-:-

Référence : BUR 9/ 68.4985 DT
Age : 42 ans
Sexe : Masculin

Diagnostic : MELANO-SARCOME DU SEIN GAUCHE - Février 1967

Acte chirurgical : Halsted - Date : Octobre 1967

Irradiation : 5.000 rads au niveau du creux sus-claviculaire)
3.500 rads au niveau du creux axillaire } octobre 67
3.000 rads sur la cicatrice }

Temps de latence avant l'apparition de la première métastase : 18 mois

Localisations métastatiques :

- 1°) Nodule para-cicatriciel ---- exérèse chirurgicale
- 2°) Gastriques (grosse tubérosité) ---- exérèse chirurgicale + vérification histologique.
- 3°) Ganglion coeliaque.

CHIMIOOTHERAPIE

- PREMIER TRAITEMENT - Mai 1969

- Protocole : METHOTREXATE 125mg en intra-veineuses toutes les 6 heures pendant 2 jours - ACIDE FOLINIQUE -
- Résultat : Objectif : Masse épigastrique ligneuse s'étendant
Amaigrissement continu
Subjectif : Ne souffre plus
- Toxicité : Nulle

- DEUXIEME TRAITEMENT -
=====

- Protocole : Changement de protocole devant l'aggravation clinique évidente des lésions déjà existantes et devant l'apparition d'un lacher de ballon.
R.O. 579 : 30 mg/ jour en Intra-veineux pendant 8 jours.
- Résultat : Stabilisation des lésions
- Toxicité : Mauvaise tolérance veineuse.

- DECEMBRE 1969 -

- Protocole : Seconde tentative par le R.O. 579, mais cette fois per os.
- Résultat : ECHEC

- TROISIEME TRAITEMENT - Janvier 1970

- Protocole : BLEOMYCINE - 30mg / jour en 4 intra-veineuses pendant 4 jours.
- Résultat : Objectif : régression partielle de la masse épigastrique qui se ramollit, et des adénopathies de 50 %.
Stabilisation des métastases pulmonaires.
Subjectif : disparition des douleurs.
- Toxicité : Nausées, vomissements après les injections de BLEOMYCINE, bien calmés par un traitement symptomatique.

- FEVRIER 1970 -

- Protocole : Reprise de la BLEOMYCINE selon le même protocole
- Résultat : Ramollissement de la tumeur épigastrique, mais confirmation biologique et isotopique d'un foie métastatiques.
Stabilisation des métastases pulmonaires.

- MARS 1970 -

Dyspnée aigue avec O.A.P. qui entraine le décès.

- VERIFICATION -

Au niveau du poumon droit, le Docteur BLACHE, Anatomo-pathologiste de l'Institut Gustave Roussy constate :

" Des lésions tumorales nodulaires présentant de très intenses lésions de nécrose dans des portions importantes de la tumeur".

Référence : BRE 09/ 70.4820 DZ

Age : 40 ans

Sexe : Féminin

Diagnostic : NAEVOCARCINOME DE LA JAMBE DROITE.

Acte chirurgical : Deuxième exérèse suivie de greffe cutanée en Mars 1969

Temps de latence avant l'apparition de la première métastase : 7 mois

Localisations métastatiques :

1°) Cutanée

2°) Ganglionnaire ----- Curage chirurgical

3°) Hépatique

CHIMIOOTHERAPIE

- PREMIER TRAITEMENT : Mai 1969 à Août 1969

- Protocole : Injections hebdomadaires de l'association
VELBE - THIOTEPA - RUFOCHROMOMYCINE

- Résultat : Apparition de nouvelles localisations métastatiques,
cutanée et ganglionnaire, tandis que l'hépatomégalie
s'accroît et apparaît un ictère.

- Toxicité : Hématologique.

- DEUXIEME TRAITEMENT : Juin 1970

- Protocole : BLEOMYCINE - 30mg par jour en 2 intra-veineuses pendant
7 jours.

- Résultat : Objectif : nul sur les différentes localisations
Subjectif : amélioration nette de l'état général
- Toxicité : Stomatite qui conduit à suspendre le traitement.

Juillet 70 :

Nouvelle poussée évolutive suraigue avec extension
des lésions cutanées et atteinte neurologique.

- Protocole : BLEOMYCINE - 30 mg par jour en 2 intra-veineuses pendant
10 jours.

- TROISIEME TRAITEMENT : Août 1970
=====

- Protocole : B.C.N.U. - ARA C.
- Résultat : ECHEC , aggravation importante de l'état général.
Malade décédée début Septembre 1970.

VERIFICATION

Montre une nécrose hémorragique de toutes les
localisations métastatiques.

Référence : GRO 09/ 69.8222 NW

Age : 45 ans

Sexe : Masculin

Diagnostic : NAEVOCARCINOME DU CUIR CHEVELU

Acte chirurgical : Exérèse en Mars 1969

Temps de latence avant l'apparition de la première métastase : 15 jours

Localisations métastatiques :

- 1°) Cutanée ----- exérèse chirurgicale en Février 1970
- 2°) Ganglionnaire ----- traitée par curage axillaire gauche ,décembre 1969
- 3°) Hépatique
- 4°) Mésentérique ----- exérèse chirurgicale partielle

CHIMIOThERAPIE

- PREMIER TRAITEMENT : Mai 1970

- Protocole : BLEOMYCINE - 30mg par jour en 4 intra-veineuses pendant 8 jours.
- Résultat : Objectif : diminution de 50% des adénopathies axillaires
Subjectif : assouplissement de la masse abdominale
- Toxicité : Urticaire
Placards érythémateux au niveau des 2 trochanters.

- JUIN 1970 -

- Protocole : BLEOMYCINE - 30mg par jour en 4 intra-veineuses pendant 4 jours.
- Résultat : ECHEC
Apparition de métastases pulmonaires.

- DEUXIEME TRAITEMENT : Juillet 1970

- Protocole : B.C.N.U. - A.R.A. C

- Résultat : Nul

- AOUT 1970 -

- Protocole : B.C.N.U. - A.R.A. C

- Résultat : ECHEC

Apparition de nouvelles localisations ganglionnaires

- TROISIEME TRAITEMENT : Septembre 1970

- Protocole : DEGRANOL - 100mg un jour sur deux pendant 20 jours

Dose totale : 1 g

- Résultat : ECHEC

Majoration des lésions sous-cutanées et abdominales

Apparition d'un épanchement pleural

- ARRET de tout traitement spécifique -

- CONCLUSION CONCERNANT LES NAEVOCARCINOMES -

Chez les trois malades que nous avons traités, on note, tout au plus, une amélioration subjective (les malades cessent de souffrir, reprennent du poids et voient leur état général s'améliorer temporairement), cependant, qu'aucune efficacité objective n'a pu être enregistrée même si nous avons stabilisé un malade pendant quelques semaines.

Il est difficile de tirer des conclusions valables sur un si petit groupe.

TUMEURS O.R.L.

SIX CAS

-:-:-

Référence : JEU 01/65 . II 54.

Age : 52 ans

Sexe : Masculin

Diagnostic : EPITHELIOMA DU SILLON ~~PELVI~~ LINGUAL GAUCHE.

Découvert en Janvier 1965. T₄ N₂ M₀

Irradiation : Endocuriethérapie 7 500 Rads.

Puis Acte Chirurgical : Curage ganglionnaire cervical gauche complet plus sous-maxillaire droit.

Nouvelle irradiation : Télécobaltithérapie sur chaines carotidiennes
6 000 Rads en Mai 1965.

DECEMBRE 1968 ;

Récidive ganglionnaire sous-mentale droite, vérifiée histologiquement. Traitée par irradiation 1 700 Rads.

FEVRIER 1968 :

Deuxième localisation : corde vocale droite. Traitée par laryngectomie totale.

JUILLET 1969 :

Poussée ganglionnaire, sous maxillaire bilatérale et sous-mentale avec nodules de perméation et infiltration globale du plancher.

CHIMIOOTHERAPIE

JUILLET 1969 :

Protocole : VELBE 5 mg toutes les semaines.

ENDOXAN 200 mg un jour sur deux.

Résultat : Nul.

SEPTEMBRE 1969 :

Entre à LAGRANGE pour Chimiothérapie. Devant cette énorme tumeur au dessus de toutes ressources thérapeutiques, on décide, de tenter une cure de PLEOMYCINE, 30 mg/jour en perfusion de six heures pendant dix jours.

Six jours après le début du traitement, à la dose de 180 mg nous devons interrompre la cure de BLEOMYCINE devant une stomatite importante.

Résultat : Nul.

OCTOBRE 1969 :

Reprise de la BLEOMYCINE 15 mg/jour pendant quatre jours.

Résultat : Nul.

DECEMBRE 1969 :

Tentative chimique par MITOMYCINE 12mg/jour pendant 5 jours.

Résultat : La tumeur continue à s'accroître.

Toxicité : Thrombopénie (retardée).

JANVIER 1970 :

Deuxième MITOMYCINE selon le même protocole.

Résultat : Nul.

Le malade est décédé en Mars 1970.

Référence : ARN 01/ 65. 0030 TU

Age : 72 ans

Sexe : Masculin

Diagnostic : EPITHELIOMA DU MASSIF INCISIF MEDIAN. T_2 N_2 M_0

Acte chirurgical : Exérèse du massif incisif - Date : Janvier 1965

Irradiation : Endocuriethérapie 8100 rads, peau et cloison nasale.

Temps de latence avant l'apparition de la première métastase : 3 mois

Localisations métastatiques :

- 1°) Ganglionnaires ----- Sous-maxillaires (radiothérapie Mai 1965)
- 2°) Cutanées

CHIMIOOTHERAPIE

- PREMIER TRAITEMENT : Novembre 1966
=====

- Protocole : Infusion intra-artérielle de 350 mg de METHOTREXATE.

- Résultat : Diminution nette de la tumeur.

- Mais récidives ganglionnaires, cutanées en Mai, juin, août 1967
traitées par irradiation et exérèse.

- DEUXIEME TRAITEMENT :
=====

- Protocole : BLEOMYCINE - 25mg par jour par perfusion pendant 9 jours.

- Résultat : Objectif : Nul

Subjectif : Nul

- Toxicité : Réaction fébrile sept heures après la fin de la perfusion,
anorexie.

- Octobre 1969 -

BLEOMYCINE - 25 mg, perfusion journalière pendant

4 jours.

- Résultat : malade examiné par le docteur CACHIN qui écrit :
" je suis frappé par la régression tumorale qui est extrêmement importante, toutes les lésions bourgeonnantes et ulcéreuses en surface sont en voie de cicatrisation ..."
- Conclusion : la BLEOMYCINE semble avoir été très active.
- 15 jours plus tard l'amélioration se poursuit.

- Décembre 1969 -

Aggravation considérable des lésions, nous n'avons pas puis reprendre la BLEOMYCINE et le malade est rentré dans sa famille.

Référence : JAC 02/ 69. 4573 UT

Age : 42 ans

Sexe : Masculin

Diagnostic : EPITHELIOMA MALPIGHIEN SPINO-CELLULAIRE du pilier postérieur droit, de l'amygdale et s'étendant au sinus piriforme. $T_3 N_2 M_0$

Irradiation : Juillet 1969 - 2500 rads pré-opératoire + 3500 rads post-opératoire.

Acte chirurgical : Pharyngo-laryngectomie totale - Date : Août 1969

Temps de latence avant l'apparition des métastases : 7 mois

Localisations métastatiques :

1°) Pulmonaires ----- lacher de ballons

2°) Pleurales

CHIMIOOTHERAPIE

- TRAITEMENT -

- Protocole : BLEOMYCINE - 30 mg par jour en 4 injections intra-veineuses pendant 4 jours.

- Résultat : Objectif : légère diminution des métastases pulmonaires
Subjectif : reprise de l'état général
amélioration de la dyspnée

- Une deuxième cure chimique était prévue, mais le malade ne s'est pas présenté.

Référence : REL 02/ 69.8630 MT

Age : 43 ans

Sexe : Masculin

Diagnostic : EPITHELIOMA A STROMA SARCOMATOIDE DU SINUS PRIRIFORME DROIT

T₄ N₂ M₀ N +

Irradiation : 7000 rads par Télécobalt (hors I.G.R.) - Date : Avril 1969

Temps de latence avant la première récive : 11 mois

Localisation : Sinus piriforme droit.

CHIMIOTHERAPIE

- TRAITEMENT -

- Protocole : BLEOMYCINE - 30mg en perfusion de 6 heures
puis, 30mg 8 jour plus tard en perfusion de 9 heures
- Résultat : Nul au niveau de la tumeur.
- Décision : opératoire , pharyngo-laryngectomie totale.

Référence : PLU 01/70 . 08 36 GR

Age : 59 ans

Sexe : Masculin

Diagnostic : EPITHELIOMA GLOSSO AMYGDALIEN GAUCHE CLASSE T4 N1 MO N+
LARGE EXTENSION LOCO REGIONALE.

Décision Thérapeutique : Chimiothérapie première.

CHIMIOTHÉRAPIE

FEVRIER 1970 :

Protocole : BLEOMYCINE 30 mg/jour en perfusion de six heures
pendant cinq jours.

Résultat : Les limites de la tumeur ne sont pas modifiées,
dépendant la protraction de la langue est plus aisée
et une grosse amélioration fonctionnelle est notée
ainsi que la disparition des douleurs.

MARS 1970 :

Irradiation semi-continue 7 000 Rads en six jours.

MAI 1970 :

Persistance d'une infiltration de la zone de jonction gauche,
Disparition de l'adénopathie sus-omo-hyoïdienne gauche.
Evidement cervical gauche complet

JANVIER 1971 :

Récidive centrée sur la zone de jonction linguale gauche.

Protocole : Reprise de la BLEOMYCINE par voie générale (en ville)
à raison de 150 mg en dix jours toutes les trois
semaines.

Résultat : Nous n'avons pas encore le résultat de ce
traitement.

- CONCLUSION CONCERNANT LES TUMEURS O.R.L. -

=====

Notre étude porte sur six malades qui avaient épuisé toutes les possibilités thérapeutiques chirurgicales et avaient atteint les doses maxima d'irradiation.

Malgré ces conditions très défavorables nous avons entrepris une chimiothérapie.

Quatre cas ont été des échecs totaux.

Deux malades ont présenté une régression incomplète mais importante. Fonte nécrotique de la tumeur bourgeonnante, qui ne persiste plus que sous forme ulcérée, disparition complète des adénopathies satellites et amélioration fonctionnelle subjective de 80%.

Ces résultats se sont maintenus pendant six semaines et sont supérieurs à ce qui peut être obtenu avec le METHOTREXATE ou la MITOMYCINE.

TUMEURS DE LA VESSIE

QUATRE CAS

-:-:-:-:-

Référence : BIG.08/ 70.2648 LP

Age : 64 ans

Sexe : féminin

Diagnostic : EPITHELIOMA DE LA VESSIE

Acte chirurgical : Cystectomie partielle - Date : Avril 1969

} hors I.G.R.

Irradiation : 65 séances de Télécobalt - Date : Mai 1969

Temps de latence avant l'apparition de la première récurrence : 1 an.

Localisations métastatiques :

1°) Redux vésicale

2°) Métastase vaginale

CHIMIOOTHERAPIE

- PREMIER TRAITEMENT - Février 1970

- Protocole : THIOTEPA - VELBE (hors I.G.R.)

- DEUXIEME TRAITEMENT - Avril 1970

- Protocole : BLEOMYCINE - 30 mg par jour en 4 injections intra-veineuses de 7,5mg pendant 4 jours soit une dose totale de 120 mg.

- Résultat : Objectif : Nul

Subjectif : Disparition des douleurs ainsi que des brûlures

- Toxicité : Poussée fébrile

- Mai 1970 -

Deuxième cure de BLEOMYCINE suivant le même protocole.

- Résultat : Objectif : à l'Urographie intra-veineuse diminution de la lacune vésicale droite, légère amélioration de la sécrétion du rein droit, importante amélioration fonctionnelle sur la pollakiurie.
Subjectif : disparition des douleurs vésicales
- Toxicité : Sensation de brûlure au niveau de la paume des mains.

- Juillet 1970 -

Troisième cure de BLEOMYCINE suivant le même protocole.

- Résultat : Objectif : Nul
Subjectif : Reprise de l'appétit et de l'état général.
- Toxicité : Nulle.

- TROISIEME TRAITEMENT - Septembre 1970

Devant l'échec partiel de la chimiothérapie par BLEOMYCINE, on décide de changer de protocole et on adopte le V.M. 26 à raison de 50 mg par jour.

- Résultat : Objectif : Rein droit muet, augmentation de volume de la tumeur vésicale, apparition d'adénopathies
Subjectif : Nul
- Toxicité : Néant

- Octobre 1970 -

Reprise du V.M. 26 , état général catastrophique, toxicité hémato-logique.

Référence : BRU 08/ 69.5818 ZS

Age : 60 ans

Sexe : Masculin

Diagnostic : EPITHELIOMA DE LA VESSIE - Juillet 1969

Acte Chirurgical : Néant

Irradiation : 4500 rads sur le pelvis

Temps de latence avant l'apparition des métastases : 2 mois

Localisations métastatiques :

- 1°) Prostate
 - 2°) Pulmon aires ----- lacher de ballon
 - 3°) Foie
-

CHIMIOTHERAPIE

- PREMIER TRAITEMENT - Novembre 1969

- Protocole : BLEOMYCINE , 30 mg par jour en perfusion de 6 heures pendant 9 jours.

- Résultat : Objectif : stabilisation des métastases pulmonaires qui s'accroissaient rapidement

Subjectif : bon, reprise de l'état général

- Toxicité : Stomatite.

- DEUXIEME TRAITEMENT - Décembre 1969 - Janvier 1970

- Protocole : FLUORO 5 URACILE - METHOTREXATE - ENDOXAN pendant 4 jours.

- Résultat : Objectif : diminution de volume des métastases pulmonaires.

Subjectif : Nul

- Toxicité : Hématologique légère

- FEVRIER 1970 -

- Reprise du même protocole.

- Résultat : Objectif : diminution de l'hépatomégalie
aucune action sur les métastases pulmonaires qui
s'accroissent de nouveau.

Subjectif : Nul

- Toxicité : Hématologique sévère
Stomatite

- AVRIL 1970 -

- Reprise de la Bléomycine compte tenu de l'état hématologique
précaire, 1 perfusion de 30 mg en 6 heures.

- Résultat : Nul

Le malade ne s'est pas présenté à l'hospitalisation qui
qui était prévue et nous ne savons pas ce qu'il est devenu.

Référence : PIO 08/ 70.1609 FM
Age : 72 ans
Sexe : Masculin

Diagnostic : EPITHELIOMA DE LA VESSIE

Première hématurie en 1966 négligée pendant 4 ans

Traitement : Chimiothérapie

CHIMIOOTHERAPIE

- MARS 1970 -

- Protocole : BLEOMYCINE 30 mg en perfusion de 6 heures répétée à 4 jours d'intervalle.
- Résultat : Objectif : cystoscopie : le volume tumoral semble avoir régressé en épaisseur mais non en surface .
Au T.R. : la tumeur est en retrait alors que précédemment elle saillait plus dans la lumière rectale que la prostate.
Il y a donc une amélioration nette.
Disparition des hématuries.

La situation sociale du malade ne lui permettant pas de se faire hospitaliser longtemps, nous devons le laisser rentrer chez lui où il sera irradié.

Devant l'excellent résultat obtenu, il aurait bien sûr été souhaitable de poursuivre la Bléomycine.

Référence : PIO 08/ 70.1609 FM
Age : 72 ans
Sexe : Masculin

Diagnostic : EPITHELIOMA DE LA VESSIE

Première hématurie en 1966 négligée pendant 4 ans

Traitement : Chimiothérapie

CHIMIOOTHERAPIE

- MARS 1970 -

- Protocole : BLEOMYCINE 30 mg en perfusion de 6 heures répétée à 4 jours d'intervalle.
- Résultat : Objectif : cystoscopie : le volume tumoral semble avoir régressé en épaisseur mais non en surface .
Au T.R. : la tumeur est en retrait alors que précédemment elle saillait plus dans la lumière rectale que la prostate.
Il y a donc une amélioration nette.
Disparition des hématuries.

La situation sociale du malade ne lui permettant pas de se faire hospitaliser longtemps, nous devons le laisser rentrer chez lui où il sera irradié.

Devant l'excellent résultat obtenu, il aurait bien sûr été souhaitable de poursuivre la Bléomycine.

Référence : MAR 08/70. 4614 EP

- I53 -

Age : 68 ans

Sexe : Masculin

Diagnostic : EPITHELIOMA DE LA VESSIE (début clinique 1968 négligé)

Acte chirurgical : Urétérostomie cutanée droite (rein gauche muet) Juin 1970

Irradiation : Néant

Temps de latence avant l'apparition des métastases : 2 ans ?

Localisations métastatiques :

- Pulmonaires : lacher de ballon

CHIMIOOTHERAPIE

- PREMIER TRAITEMENT -

- Protocole : BLEOMYCINE - 30 mg par jour en 2 injections intra-veineuses pendant 10 jours - Dose totale : 300 mg/

- Résultat : Objectif : métastases inchangées
Subjectif : remontée de l'état général, prise de poids de 3 kilos.

- Toxicité : Alopécie totale.

- DEUXIEME TRAITEMENT -

La BLEOMYCINE semblant n'entraîner aucun résultat ni en mieux, ni en mal, on change le protocole thérapeutique.

- Protocole : V.M. 26 50 mg par jour pendant 10 jours.
- Résultat : Objectif : persistance des métastases pulmonaires qui ont diminué de volume.
Excellent résultat sur le plan fonctionnel.
Subjectif : bon état général.
- Toxicité : Nulle.

- CONCLUSION CONCERNANT LES EPITHELIOMAS DE LA VESSIE -

Il est extrêmement difficile de tirer une conclusion à propos de ces tumeurs puisque les résultats ont été très variables.

Chez un malade on a pu constater une amélioration indiscutable au niveau de la tumeur.

Chez les trois autres malades, un résultat subjectif seul a pu être obtenu, alors que la tumeur et les métastases n'ont pas changé ou se sont aggravées.

Il semble qu'il ne faut pas rejeter la BLEOMYCINE dans ce type de tumeur.

ADENOCARCINOMES DU SEIN

CINQ CAS

-:-:-:-:-

Référence : DEL 5/ 68.4695 AG

Age : 55 ans

Sexe : Féminin

Diagnostic : ADENOCARCINOME DU SEIN T₂ N₂ M₀ PEV_I

Acte chirurgical : Halsted gauche - Date : Juin 1968

Irradiation : Post-opératoire + castration radiothérapique

Temps de latence avant l'apparition de la première métastase : 1 an

Localisations métastatiques :

1°) Pulmonaires

2°) Hépatiques

CHIMIOOTHERAPIE

- PREMIER TRAITEMENT - Juillet 1969

- Protocole : 5. FLUORO-URACILE - THIOTEPA

- Résultat : Objectif : ECHEC

Apparition de nodules de perméation

Subjectif : Nul

- Toxicité : Hématologique

- AOUT 1969 -

- Protocole : On reprend malgré tout le même.

- Résultat : Apparition d'un ganglion axillaire contro-latéral métastatique, tandis que les métastases pulmonaires se stabilisent.

- DEUXIEME TRAITEMENT -

- Protocole : 5.FLUORO-URACILE - NATULAN
- Résultat : ECHEC

- TROISIEME TRAITEMENT -

- Protocole : METHOTREXATE sous-cutané seul
- Résultat : Amélioration incontestable sur les métastases cutanées et ganglionnaires.

- QUATRIEME TRAITEMENT -

- Protocole : Devant l'apparition de métastases osseuses hyperalgiques que nous devons irradier et du fait des toxicités hématologiques antérieures, nous mettons la malade à la BLEOMYCINE à raison de 30 mg par jour pendant 5 jours.
- Résultat : ECHEC

- CINQUIEME TRAITEMENT - Février 1970

Devant cette tumeur résistant à tout, nous essayons le R.O. 579 qui s'avère lui aussi être un échec.

- SIXIEME TRAITEMENT - Mars 1970

- Protocole : 5.FLUORO-URACILE - ENDOXAN pendant 4 jours.+ METHOTREXATE
- Résultat : ECHEC avec très nette aggravation des lésions.

- AVRIL 1970 -

- Protocole : Deuxième cycle de 5.FLUORO-URACILE - METHOTREXATE - ENDOXAN
- Résultat : Augmentation des métastases cutanées, osseuses, pulmonaires, pleurales, mammaires contro-latérales.

- MAI 1970 -

Malgré l'état général très précaire, nous ne voulons pas abandonner la malade et parceque sa moëlle est désertique nous utilisons de nouveau la BLEOMYCINE, à raison de 30mg/jour en 4 intra-veineuses pendant 4 jours, malheureusement la malade décède 8 jours plus tard.

- VERIFICATION -

Toutes les tumeurs métastatiques sont en voie de
nécrose très importante qu'il s'agisse du poumon, de la peau, des
ganglions ou du foie.

Référence : IAU 05 / 70 2372 DN

Age : 21 Ans

Sexe : Féminin

Diagnostic : ADENOCARCINOME MAMMAIRE DROIT T₃ N₂ M₀ PEV₃

Acte chirurgical : Halsted en juin 69

Irradiation : Loco régionale et castration en juillet 69

Temps de latence avant l'apparition de la première métastase : 2 mois

Localisations métastatiques :

- 1°) Cutanée loco régionale
- 2°) SEIN contro latéral
- 3°) Ganglion axillaire gauche

CHIMIOOTHERAPIE

Premier Traitement :

Thiotepa)
Endoxan) par cures hebdomadaires faites en ville

Deuxième Traitement : Avril 70 IGR

5 FU 600 mg par jour)
Méthotrexate 6 mg par jour) pendant 4 jours
Endoxan 200 mg par jour le premier seulement

Résultat :

Objectif : ECHEC

Subjectif : Nul

Toxicité : Thrombopénie à 57 000

Devant l'aggravation des lésions métastatiques et du fait de la thrombopénie persistante on entreprend un nouveau traitement .

Troisième traitement : Mai 70

BLEOMYCINE 30 mg par jour en 4 IV durée : 4 jours

Résultat :

Objectif : ECHEC

Subjectif : Nul

Toxicité : Nulle

Juin 1970: Nouvelle poussée évolutive

Apparition d'un épanchement pleurale droit
d'une insuffisance hépatique
de localisations osseuses

L'état hématologique ne s'étant toujours pas réparé on décide de reprendre la BLEOMYCINE à raison de 30 mg en 4 intra veineuses pendant 8 jours

Résultat : Nul

La malade rentre chez elle en phase terminal (19 juin 1970)

MARS 1970 : Quatrième cure de METHOTREXATE

AVRIL 1970 : Cinquième cure

MAI 1970 : Sixième cure de METHOTREXATE

Malheureusement une nouvelle poussée évolutive échappe à ce traitement

Reprise de la lymphangite thoracique

Réapparition des nodules cutanés métastatiques

Réapparition de l'épanchement pleural

Poussée d'insuffisance hépatique par envahissement néoplasique

DEUXIEME TRAITEMENT : Mai 1970

BLEOMYCINE 30 mg par jour en 4 intra veineuses
pendant 4 jours

Résultat : ECHEC

Toxicité : Nulle

TROISIEME TRAITEMENT : Juin 1970

5 FU 1 g par jour en 2 intra musculaires
METHOTREXATE 9 mg en 4 sous cutanées
VELBE 10 mg le quatrième jour en intra veineuse
}} pendant 4 jours

Résultat : ECHEC

Augmentation des images macro nodulaires du poumon droit

Epanchement pleural nécessitant des ponctions itératives

Lésions cutanées très aggravées

Déclin rapide de l'état général

QUATRIEME TRAITEMENT : Juillet 1970

Hormonothérapie male par Permastril

Résultat : ECHEC

Une embolie pulmonaire massive entraine le décès de la malade le 11 juillet 1970 .

Référence : MAS 05/69.4745 WB

Age : 63 ans

Sexe : Féminin

Diagnostic : ADENOCARCINOME DU SEIN - Date : 1957 T₂ N₂ M_I PEV_I

Acte chirurgical : Halsted droit

Irradiation : Cobalt post-opératoire

Temps de latence avant l'apparition de la première métastase : 11 ans

Localisations métastatiques :

- 1°) Osseuses
 - 2°) Hépatiques
 - 3°) Ganglionnaires ----- irradiées
 - 4°) Mammaire contro-latérale
-

CHIMIOOTHERAPIE

- PREMIER TRAITEMENT - Juillet 1969
=====

- Protocole : METHOTREXATE - VELBE - ENDOXAN

- Résultat : Objectif : Nul

Subjectif : Nul

- DEUXIEME TRAITEMENT - Septembre 1969
=====

- Protocole : BLEOMYCINE - 30 mg par jour en intra-veineuses pendant
10 jours.

- Résultat : Objectif : Régression de l'hépatomégalie

Normalisation B.S.P.

Subjectif : Reprise de l'état général

- Toxicité : Stomatite +++
Flagellation , kératose coude, alopecie
Légère thrombopénie (de 300.000 à 160.000)

- Octobre 1969 -

Protocole : BLEOMYCINE : 25 mg hebdomadaire en perfusion intra-veineuse de 2 heures.

- Résultat : Objectif : Stabilisation ganglionnaire et hépatique
Subjectif : reprise spectaculaire de l'état général
- Toxicité : Même signes que précédemment mais avec en plus une réaction fébrile.

- Arrêt de toute thérapeutique jusqu'en :

- Janvier 1970 -

Devant une détérioration importante de l'état général, l'aggravation des lésions hépatiques cliniquement (subictère + mensuration) biologiquement, l'apparition d'une adénopathie sus-claviculaire droite, on reprend la BLEOMYCINE à raison de 30 mg par jour en 4 injections intra-veineuses pendant 4 jours.

- Résultat : Objectif : disparition du ganglion sus-claviculaire
Subjectif : reprise de l'état général

- Abstention thérapeutique jusqu'en Mars 1970 :

Apparition d'une hépatite cholestatique : exploration chirurgicale (hile hépatique truffé de ganglions métastatiques).

- Juin 1970 -

- Protocole : Reprise de la BLEOMYCINE à raison de 30 mg par jour en 4 injections intra-veineuses pendant 4 jours.
- Résultat : Objectif : légère amélioration de l'ictère
Subjectif : amélioration de l'état général
- Toxicité : Nulle

- Juillet 1970 -

- Protocole : BLEOMYCINE - 30 mg par jour en 4 injections I.V.
Sans résultat patent.

- Août 1970 -

- Très importante poussée évolutive avec ascite et chute de l'état général.
- Protocole : BLEOMYCINE sous-cutanée en 4 injections associées à de lahyahironidase.

L'état général étant catastrophique on arrête le traitement au huitième jour car la resorption du médicament **semble** dangereuse.

Nous avons vérifié la teneur en BLEOMYCINE du liquide d'ascite et nous avons obtenu les résultats suivants :

- | | |
|---|-----------|
| - 1er jour 2 heures après l'injection : | 9 mcg/ml |
| - 4ème jour du traitement : | 40 mcg/ml |
| - 7ème jour du traitement : | 2 mcg/ml |

La malade décède 8 jours plus tard d'insuffisance hépatique terminale.

Référence : BOU 05 / 68 6I 90 XT

Age : 40 ans

Sexe : Féminin

Diagnostic : ADENOCARCINOME MAMMAIRE découvert en février 1967 T₄ N₂ M₄ PEV₃
non traité et qui, un an plus tard métastase au niveau :

- . du foie (biologique + chimique : ictère)
- . de la plèvre droite
- . des os (bassin - L2 - L3 - L4)
- . de la peau, où la lésion ulcérée est de 40 cm sur 40.

Irradiation : Castration en Octobre 1968.

CHIMIOTHERAPIE

OCTOERE 1968 :

Protocole : 5 FLUORO URACILE 750 mg/jour en deux perfusions) pendant
NATULAN 250 mg/jour en deux intra-veineuses) I2
DEGRANOL 100 mg intra-pleural) jours

Résultat : Amélioration de la plaie : assèchement des lésions
Epanchement pleural résiduel au niveau du cul de sac droit
Hépatomégalie inchangée, mais diminution de l'ictère.

Toxicité : Digestive (diarrhée)
Hématologique légère (I 000 polynucléaires)

NOVEMERE 1968 : Reprise du même protocole.

Protocole : 5 FLUORO URACILE 750 mg en deux perufions) pendant 10
NATULAN 250 mg en deux intra-veineuses) jours

Résultat : Amélioration du placard pectoral qui est blanchi.
Régression de l'Hépatomégalie de I6 à I2 cm.

Toxicité : Nulle.

DECEMBRE 1968 : Reprise du même protocole, pendant dix jours.

Résultat : Stabilisation à hépatique et cutané
mais dissémination métastatique osseuse en Pev.

JANVIER 1969 : Poursuite du 5 FLUORO URACILE - NATULAN (3ème réinduction)

Résultat : Persistance de la stabilisation.

FEVRIER 1969 :

Quatrième réinduction qui contrôle de façon très satisfaisante les lésions cutanées et hépatiques.

AVRIL 1969 : Cinquième réinduction.

Le nettoyage total du placard thoracique se poursuit, cependant qu'apparaissent deux petits nodules cutanés.

MAI 1969 :

Sixième réinduction en raccourcissant la cure de cinq jours.

Résultat : Aucun changement.

JUILLET 1969 :

Septième réinduction (5 jours)

La numération globulaire à 1 400 polynucléaires, ne permet pas de continuer le NATULAN de façon quotidienne.

Protocole : 5 FLUORO URACILE 750 mg/jour en deux perfusions, pendant cinq jours.

NATULAN 250 mg/jour aux jours 1 et 5.

Résultat : Persistance de la stabilisation des lésions.

SEPTEMBRE 1969 : DEUXIEME TRAITEMENT

Reprise évolutive au niveau des lésions cutanées
Réapparition de l'hépatomégalie (14 cm)

Changement thérapeutique ; association :

5 FLUORO URACILE 750 mg/jour en deux perfusions pendant 5 jours
METHOTREXATE 8 mg/jour en 4 S/C pendant 3 jours

Résultat : Ehec.

- . Majoration des lésions cutanées.
- . Poussée ganglionnaire généralisée.

OCTOBRE 1969 : TROISIEME TRAITEMENT

Hormonothérapie : ANDROGENE - PERMASTRIL 100 mg/jour, pendant
trois semaines.

Résultat : Fonte ganglionnaire
Aggravation des lésions cutanées.

NOVEMBRE 1969 : QUATRIEME TRAITEMENT

Association : Androgénothérapie : 100 mg/jour 3 fois par
semaine.
Méthotrexate 8 mg/ jour en 4 S/C pendant quatre
jours.

Résultat : Ehec.

Décision d'irradiation flash, au niveau du Thorax I 700 Rads en
trois jours.

Résultat : Amélioration nette, masi incomplète.

JANVIER 1970 :

Devant l'amélioration spectaculaire des lésions cutanées, due
soit :

- à l'irradiation
- au Méthotrexate
- à l'Hormonothérapie
- ou à toutes ces thérapeutiques associées.

On reprend, le METHOTREXATE selon le même protocole, tout en
poursuivant l'ANDROGENOTHERAPIE.

FEVRIER 1970 :

Reprise du même traitement.

Résultat : Satbilisation

MARS 1970 : CINQUIEME TRAITEMENT

Protocole : Essai du RO 579 : 1 mg par 5 Kg de poids pendant
sept jours.

Résultat : Echech.

Nouvelle poussée évolutive cutanée et hépatique.

AVRIL 1970 : SIXIEME TRAITEMENT

Protocole : 5 FLUORO URACILE 1g en deux perfusions pendant 1 jour.
suivi de la BLEOMYCINE 30 mg/jour en une perfusion
de six heures pendant quatre jours.
5 FLUORO URACILE 1g en deux perfusions le sixième
jour.

Résultat : Echech.

MAI 1970 :

Protocole : BLEOMYCINE seule 30 mg/jour en quatre intra-veineuses pendant quatre jours.

Résultat : Echec car reprise évolutive :

- . Pleurale
- . Cutanée
- . Hépatique
- . Osseuse

JUIN 1970 :

Chez ce malade longtemps sensible à la Chimiothérapie, on décide d'entreprendre une cure d'ENDOXAN à raison de 400 mg/jour pendant cinq jours.

Résultat : Echec

- . Epanchement pleural bilatéral
- . Hépatomégalie atteignant le pubis
- . Dégradation de l'état général.

La malade meurt, chez elle le 20 Juillet 1970.

Référence	Action sur les différentes localisations métastatiques						
	Cutanées	Ganglionnaire	Pleurales	Pulmonaires	Hépatiques	Osseuses	
BOU 05/ 68. 6196	0	0			0	0	
DEL 05/ 69. 6403 MS	0	++	0		0		
DEL 05/ 68. 4695 AG	0	0		0	0	0	
MAS 05/ 69. 4745 WB	0	++			+		
LAU 05/ 70. 2371 DN	0	0	0	0	0	0	

Légende :

0 = action nulle

++ = stabilisation

++ = diminution mais persistance

CONCLUSION A PROPOS DES ADENOCARCINOMES DU SEIN
=====

Nous avons utilisé la Bléomycine pour tenter d'agir favorablement sur l'évolution des métastases cutanées et pulmonaires de cette affection .

Sur 5 cas traités nous avons enregistré 5 ECHECS toutes les lésions ont continué à évoluer, sans avoir été influencer par notre thérapeutique .

TUMEURS DE L'ŒSOPHAGE

TROIS CAS

-:-:-:-

Référence : VAL 10/703511 XA
Age : 58 ans
Sexe : Masculin

Diagnostic : EPITHELIOMA OESOPHAGIEN (découverte de nécropsie)

Acte chirurgical : adénopathie sus-claviculaire --- exérèse en septembre
1969
récidive 6 mois plus tard

Irradiation : Juin 1970 , nouvelle récurrence, Télécobalt.
Apparition de métastases pulmonaires

CHIMIOTHERAPIE

- JUIN 1970 -

- Protocole : BLEOMYCINE 7,5 mg 4 fois par jour pendant 10 jours
Soit une dose totale de 300mg.

- Résultat : NUL.
Aggravation des lésions sous chimiothérapie
Le malade décède quelques jours plus tard, par
envahissement tumoral pulmonaire.

CONCLUSION SUR L'ESSAI THERAPEUTIQUE

DANS LES EPITHELIOMAS EPIDERMOIDES DE L'OESOPHAGE

Les deux malades que nous avons du traiter par la BLEOMYCINE se trouvaient être dès leur arrivée au dessus de toute ressource thérapeutique.

Dans les deux cas, la maladie a continué à évoluer comme s'il n'y avait pas eu de traitement et ceci à tous les niveaux :

- ganglionnaires
- oesophagien
- pulmonaire

Chez une troisième malade, on a noté après 300 mg de BLEOMYCINE, une amélioration importante de la dysphagie qui a pu être objectivée par oesophagoscopie et radiographies.

Cette situation a permis d'entreprendre secondairement une irradiation.

OSTEOSARCOME

-:-:-:-:-

Référence : SAN 10/69.5443 RT

Age : 17 ans

Sexe : Masculin

Diagnostic : OSTERO-SARCOME DE LA DEUXIEME COTE GAUCHE - Sept. 1968

Acte chirurgical : Exérèse biopsie , date : Juillet 1969

Exérèse élargie, date : Décembre 1969

Irradiation : 4000 rads pré-opératoire en Septembre 1969

6000 rads post-opératoire en Décembre 1969

Temps de latence avant l'apparition de la première récurrence : 10 mois

Localisations métastatiques :

1°) Redux locale et régionale

2°) Métastase pleurale

3°) Métastase parenchymateuse

CHIMIOOTHERAPIE

- PREMIER TRAITEMENT - Décembre 1969

- Proto cole : ACTINOMYCINE D associée à l'irradiation

- DEUXIEME TRAITEMENT - Février 1970

- Protocole : BLEOMYCINE 30 mg par jour en 4 injections intra-veineuses pendant 4 jours, suivies d'un traitement d'entretien à raison de 2 intra-veineuses de 15mg par semaine.

- A la dose de 225 mg on constate une stabilisation des images pleuro-parenchymateuse.

- Après 300mg soit 7 semaines de traitement d'entretien, l'opacité thoracique droite reste inchangée (mais ne s'aggrandit pas).

- Avril 1970 -

- I80 -

Changement de protocole, 2 perfusions par semaines mais de 30mg chacune.

Dose totale : 405 mg

- Stabilisation de l'opacité pleuro-parenchymateuse droite
- Stabilisation de la métastase sous-claviculaire gauche
- Excellent état général

Devant la difficulté de juger objectivement du bénéfice tiré par le malade de sa chimiothérapie par BLEOMYCINE et compte tenu de la dose importante reçue on interrompt ce traitement.

- TROISIEME TRAITEMENT - Juin 1970

- Protocole : V.M. 26

- Résultat : Images inchangées

- Juillet - Août 1970 -

V.M. 26 : sans résultat objectif.

- Octobre 1970 -

Apparition de perturbations des épreuves biologiques hépatiques, Accroissement de l'opacité pulmonaire, sous-claviculaire gauche.

On décide de remettre le malade à la BLEOMYCINE suivant le protocole 30 mg par jour en 2 intra-veineuses pendant 10 jours.

- Résultat : Diminution de volume de la métastase sous claviculaire gauche, Opacité héli-thorax droite inchangée.

Subjectif : Néant

- Toxicité : Stomatite importante

- Malheureusement s'il semble que la BLEOMYCINE agisse sur la métastase parenchymateuse ou tout du moins, qu'elle l'empêche de s'accroître, l'apparition de métastases ostéo-condensantes au niveau de tous les segments du squelette, nous fait redouter le pire.

CONCLUSION CONCERNANT UN OSTEOSARCOME

Ce malade présente une métastase pulmonaire que nous pensons avoir stabilisé , puisque depuis 9 mois elle n'a pas augmenté de volume alors que son installation avait été très rapide .

PAR VOIE VEINEUSE

Localisations	Nombre de Cas	Résultats			
		Echec total	Stabilisation	Régression	
				Incomplète	Complète
SEIN	5	4	1	0	0
TESTICULE Choriocarcino.	8	0	1	2	5
TESTICULE Tératome	4	1	2	1	0
VESSIE	4	2	1	1	0
OESOPHAGE	3	2	0	1	0
MELANOSARCOME	3	1	2	0	0
OSTEOSARCOME	1	0	1	0	0
Mal de BOWEN	1	0	0	1	0
O. R. L.	6	4	0	2	0
Métastases pulmonaires d'origine x	1	1	0	0	0
TOTAL	36 cas exploitables				

T O L E R A N C E

-:-:-:-:-

- TOLERANCE -

- Pour une dose de 300 mg de Bléomycine administré en 10 jours quelque soit la voie choisie : perfusion intra-veineuse ou injection intra-veineuse direct.

- Manifestation immédiate :

Lorsque l'injection de Bléomycine n'est pas précédée d'une ampoule de dexchlorphéniramine (Polaramine) intra-veineuse ou intra-musculaire, on observe le tableau clinique suivant :

- Frissons intenses, sensation de froid,
- Paleur des téguments et des muqueuses,
- Chute de tension artérielle autour de 8/6,
- Sueurs abondantes.

Ce tableau de choc se répare rapidement après l'injection de 100 à 200 mg d'Hémissuccinate d'Hydrocortisone.

Lorsque le Dexchlorphéniramine a été fait, nous n'avons jamais rien observé de semblable.

Une élévation thermique à 39° - 40° deux heures ou quatre heures après l'injection est souvent notée. Elle ne persiste, en général, que les 3 ou 4 premiers jours du traitement, et ne doit pas faire suspendre celui-ci, nous avons observé ce fait dans 30 à 40% des cas.

Un rash cutané à type de macules érythémateuses légèrement prurigineuses généralisées a été observé chez un malade une heure après l'injection intra-veineuse. Tous les éléments a aient disparu le lendemain. Nous n'avons pas observé les phénomènes palmo-plantaires.

Nausées et vomissements sont exceptionnels mais lorsqu'ils apparaissent, persistent malgré le traitement symptomatique, à tel point que nous avons dû interrompre la BLEOMYCINE chez un de nos malades.

Une asthénie importante a été notée chez un nombre restreint de malades à la fin des perfusions.

Une stomatite intense et très douloureuse est notée dans 60% des cas. Elle apparaît vers le neuvième ou dixième jour de la cure, c'est-à-dire en fin de traitement. Elle persiste une quinzaine de jours, entraînant parfois une perte de poids très sensible, souvent rattrapée en une semaine.

Une alopecie complète et totale (touchant tout le système pileux) est la règle après le cure. Nous l'observons chez tous nos malades.

Elle se répète après chaque traitement, elle est spontanément réversible.

Dermographisme cutané à type de "flagellations" siégeant sur le thorax. Il s'agit de lignes brunâtres, parallèles entre elles, longues d'une vingtaine de centimètres, larges de 2 à 4 millimètres orientées selon des directions semblant correspondre aux possibilités de grattage du malade.

Ces lésions ont été fréquentes lorsque nous utilisions les perfusions intra-veineuses (50% des malades), il faut les rechercher systématiquement, notamment au niveau des plis de flexion des membres où elles semblent apparaître très tôt. Depuis l'utilisation des injections intra-veineuses directes, elles s'en sont rarefiées (5%).

Lorsque les cures se répètent, c'est la dose totale reçue depuis le début du traitement qui est importante pour prévoir la toxicité, même si cette dose a été échelonnée sur un an.



DERMOGRAPHISME CUTANE

Les biopsies cutanées pratiquées dans les zones pigmentées et indurées ont permis de mettre en évidence une atrophie épidermique et une intense sclérose du derme superficiel avec involution nette des follicules pileux et des glandes sébacées, sans lésions inflammatoires ou tumorales.

- Lorsque la dose totale atteint 800 mg, on constate l'apparition chez certains malades :

1°) d'un cartonnage sous-cutané très voisin cliniquement de la sclérodermie. Il débute par des douleurs au niveau des chevilles, puis, une infiltration oedémateuse se produit au niveau de cette articulation gênant les mouvements.

En quelques semaines, cette induration remonte le long des jambes et atteint la partie sous-ombilicale de l'abdomen, d'abord hyperalgique, elle limite ensuite les mouvements tout en restant peu douloureuse.

Lorsque le traitement est interrompu, ces lésions ont tendance à régresser mais très lentement.

2°) de troubles ventilatoires : le déficit mesuré par les épreuves dynamiques étant grossièrement de l'ordre de 10%. Mais, si l'on doit poursuivre le traitement jusqu'à 1 gramme le déficit atteint 30%.

Les manifestations fonctionnelles sont malgré tout modérées, la dyspnée n'apparaissant qu'à l'effort, nous effectuons cependant une surveillance systématique des fonctions respiratoires de nos malades traités par la BLEOMYCINE.

3°) Si les phénomènes de sclérose sont évidents, au niveau de la peau et peuvent facilement être évalué au niveau des poumons par les épreuves fonctionnelles respiratoires ; il n'en est pas de même au niveau des autres organes.

Les vérifications anatomiques des malades décédés ayant eu des doses de BLEOMYCINE supérieures à un gramme ont montré, que tous les organes étaient atteints.

Le Foie : présente une sclérose collagène péri-porte, les métastases à ce niveau sont nécrosées partiellement et lobulées par la sclérose.

Les Reins : sont le siège d'une sclérose involutive interstitielle très régulière sans aucune réaction inflammatoire, ainsi que les voies excrétrices.

Les Surrénales : se caractérisent par l'apparition d'une sclérose fine, régulière, interstitielle qui produit une involution régulière des spongiocytes qui deviennent acidophiles.

Le Pancréas : est scléreux de façon régulière.

La Rate : devient ferme et scléreuse surtout au niveau de la pulpe rouge .

La Peau : montre une atrophie épidermique et une sclérose intense du derme superficiel avec involution des annexes.

Les poumons : sont caractérisés par une sclérose systématisée et régulière du parenchyme avec réaction alvéolaire polymorphe de type histiocytaire ou fibrinoïde d'intensité variable, souvent en périphérie des lésions tumorales.

- TOLERANCE IMMUNITAIRE -

Les réactions immunitaires cutanées et humorales de malades porteurs de tumeurs testiculaires mentionnés dans ce travail ont été pratiquées régulièrement avant le début de chaque cure de chimiothérapie ;

QUATRE TESTS ont été associés :

1°) Immunité humorale : dosage des immuno-gamma-
Globulines par Immuno-diffusion radiale
(Professeur Bohuon)

2°) Immunité Cellulaire : 3 tests d'hypersensibilité
retardée :

- Cuti-réaction à la Tuberculine
- Intra-dermo réaction à la Candidine
- Réactions au Dinitrofluorobenzène

Test de transformation Lymphocytaire sous PHA in vitro

Non seulement nous n'avons pas constaté d'immunodépression après traitement par la Bléomycine , mais au contraire ,parallèlement à l'amélioration clinique , radiologique et biologique , une réascension des réponses immunitaires a été notée .

- TOLERANCE HEMATOLOGIQUE -

=====

Nous n'avons jamais observé de toxicité hématologique après administration de BLEOMYCINE quelque soit la dose.

On a pu observer une discrète chute des thrombocytes mais non significative et toujours très transitoire.

Ainsi la BLEOMYCINE peut être utilisée après n'importe quel traitement antimitotique.

De même des traitements prolongés par la BLEOMYCINE laissent toute opportunité pour un traitement ultérieur même agressif.

VERIFICATIONS ANATOMIQUES DES MALADES TRAITES A LA BLEOMYCINE

(DR BLACHE)

Référence	Sexe	Age	Diagnostic	Loc. Métastatiques	Histologie
DEL 05/68. 4695 AG	F	45 A	SEIN Gauche	Controlatéral Peau Foie - Pancréas Surrénales G. Rachis	anomalies cyto- nucléaires - Nécrose
TAC 08/69. 2176 RK	M	42 A	DYSEMBRYOME	Testicule Foie Pancréas	Nécrose cellul. Séminome aspect Réticulosarcome
DEL 05/69. 6403	F	48 A	SEIN Droit	Peau Poumons Foie Epicarde	Sclérose post Rx peu de nécrose pas d'anomalie
BUR 09/68. 4985 DT	M	48 A	MELANOME	Pancréas Ganglions + + +	Nécrose
LAV 08/69. 7655	M	33 A	DYSEMBRYOME	Testicule gauche Peau Foie Surrénale gauche Ganglions Pancréas	Nécrose hémorragique
LIA 08/68. 7668 ED	M	32 A	DYSEMBRYOME	Testicule droit Pancréas Foie Rachis	Nécrose
MUL 01/ 65. 7197	M	75 A	CARCINOME Inter-maxillaire et épidermoïde différencié	Bronche gauche	Pas de métastase Pas de nécrose

- CONCLUSION GENERALE -

L'utilisation en Carcinologie de la BLEOMYCINE , antibiotique découvert et isolé par UMEZAWA à partir du Streptomyces Verticillus , a prouvé son efficacité essentiellement dans les Carcinomes Epidermoïdes Spino Cellulaires . Son emploi est limité par sa toxicité à tropisme cutané et pulmonaire .

Nous nous sommes attachés à déterminer le mode d'administration préférentiel de la BLEOMYCINE et ceci grace à des arguments chimiques , biologiques , et par l'étude quantitative et cinétique de la concentration sérique et urinaire de ce produit .

Notre étude a porté sur trente six sujets atteints de tumeurs malignes solides diverses :

- 3 carcinomes oesophagiens
- 6 tumeurs de la sphère ORL
- 5 adénocarcinomes mammaires
- 4 épithéliomas vésicaux
- 12 tumeurs testiculaires embryonnaires
- 3 mélanosarcomes
- 1 ostéosarcome
- 1 maladie de Bowen de la verge
- 1 affection maligne disséminée dont la localisation primitive n'a pu être retrouvée .

Cinq différents modes d'administration ont été comparés. Ils comportent la même dose quotidienne de 30 mg , celle-ci ayant été déterminée comme la plus efficace et la moins toxique .

Les sujets ont pu ainsi être reportés en cinq groupes selon le mode d'administration choisi :

- Groupe 1 : 2 injections intra-veineuses de 15mg/24 heures
- Groupe 2 : 4 injections intra-veineuses de 7,5mg/24 heures
- Groupe 3 : I perfusion IV continue de 30mg⁷ durant 6 heures
- Groupe 4 : I perfusion IV continue de 30mg durant 9 heures
- Groupe 5 : I injection intra-musculaire de 30mg/24 heures

Les résultats chimiques sont appréciés suivant des critères rigoureux et suivis par des documents objectifs .

L'étude quantitative de la concentration hormonale de la BLEOMYCINE a été effectuée à l'aide d'une méthode bactériologique basée sur l'inhibition de la croissance in vitro du Bacillus Subtilis décrite par FUJITA dont nous avons augmenté la sensibilité jusqu'à 0,1mcg/ml par une modification personnelle .

La concentration du produit dosé est appréciée en "activité inhibitrice" .

- 382 dosages sériques et urinaires (chacun répété trois fois) ont ainsi été pratiqué .

- NOS CONCLUSIONS SONT LES SUIVANTES -

1°) LE MODE D'ADMINISTRATION adopté est celui du groupe n° I (15 mg de BLEOMYCINE toutes les douze heures en intra-veineuse) en raison des arguments suivants :

- Activité inhibitrice du sérum la plus élevée.
- Dispersion minimum des résultats individuels.
- Meilleure tolérance pour le malade.
- Durée prolongée du pouvoir inhibiteur sérique par 24 heures.

Quant à l'activité urinaire, elle montre l'importance de l'élimination rénale. Jointe aux dosages sériques elle nous a permis de décrire un artifice destiné à majorer la concentration de la BLEOMYCINE dans le sérum par réduction des apports hydriques au sujet.

2°) LA DOSE TOTALE optimum a été déterminée selon les critères d'efficacité clinique. Dans tous les cas une dose de 300 mg par cure est nécessaire pour obtenir les résultats cherchés (soit une cure de dix jours).

Il est bien entendu, que les rémissions obtenues, même si elles apparaissent complètes sur le plan chimique, radiologique et biologique ne persistent que de huit jours à deux mois suivant le type de tumeurs et suivant les malades.

La répétition des cures est limitée du fait de la toxicité de la drogue et de l'épuisement progressif de ses effets.

Nous nous efforçons à l'heure actuelle de retarder autant que possible cette échéance.

3°) QUANT AUX TYPES DE TUMEURS dont l'évolution est influencée par la BLEOMYCINE, si nous confirmons les travaux antérieurs décrivant la sensibilité des carcinomes épidermoïdes, nous mettons également en lumière son influence particulièrement intéressante dans les tumeurs embryonnaires du testicule et notamment des carcinomes trophoblastiques alors même que ceux-ci ne réagissent plus à toute autre chimiothérapie. La sensibilité des tumeurs vésicales et oesophagiennes est également à retenir. Malheureusement, ces résultats sont toujours de courte durée.

- BIBLIOGRAPHIE -

- Umezawa H . : Bleomycin and other antitumor antibiotics of high molecular weight . Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1965 , 1079-85
- Ishizuka , M ., H . Takayama, T. Takeuchi and H. Umezawa : Activity and toxicity of Bleomycin; J. Antibiotics, 15-24 (1967)
- Umezawa, H, M. Ishizuka, Studies on Bleomycin. Cancer 20, 891-5 (1967)
- Suzuki H, Nagai K, Yamaki H, Tanaka N, Umezawa H, Mechanisme of action of Bleomycin . Studies inter the growing culture of bacterial and tumor cells . J .Antibiotics , 21 , 379-386 , 1968 .
- Kalis B, Cattani A, Hewitt J, Pourny C, Tourneux N, Chardon C, Leperre M Traitement par la Bléomycine de certains cancers de la peau et des muqueuses . Bulletin de la Société Française de Dermatologie syphiligraphie 77 ; 191-198 , 1970 .
- Groupe de Recherche d'efficacité clinique de la Bléomycine sur les cancers humains ; Thérapeutique ,46: 755-762 , 1970 .
- Study of the clinical efficiency on Bleomycin in human cancer British Medical Journal, 2 : 643-645 , 1970 .
- Bradner W.T. Antitumor activity of Bleomycin A₂ American association Cancer Research , 11 : 11 , 1970 .

